

Thomas Eckart

KETANSERIN

**Ein neuer Vasodilator
zur Therapie von
low-cardiac-output-Syndromen
und pulmonaler Hypertension**

**Ein Vergleich mit
Nitroglyzerin und Phentolamin**

Disbui. München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Anästhesiologie der Universität München
Vorstand Prof. Dr. med. Klaus Peter

Ketanserin

Ein neuer Vasodilator
zur Therapie von
low-cardiac-output-Syndromen
und pulmonaler Hypertension

Ein Vergleich mit
Nitroglyzerin und Phentolamin

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Eckart
aus
Freising
Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Niels Franke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Peter

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Monika Adt

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.10.1987

124

1	Einleitung	1
2	Grundbegriffe	2
3	Methoden	3
4	Ergebnisse	4
5	Fazit	5
6	Anhang	6
7	Bibliographie	7
8	Index	8
9	Abbildung	9
10	Formelzeichen	10
11	Abkürzungen	11
12	Verzeichnis der Abbildungen	12
13	Verzeichnis der Tabellen	13
14	Verzeichnis der Formeln	14
15	Verzeichnis der Abkürzungen	15
16	Verzeichnis der Symbole	16
17	Verzeichnis der Einheiten	17
18	Verzeichnis der Maße	18
19	Verzeichnis der Werten	19
20	Verzeichnis der Größen	20
21	Verzeichnis der Stoffe	21
22	Verzeichnis der Lebewesen	22
23	Verzeichnis der Pflanzen	23
24	Verzeichnis der Tiere	24
25	Verzeichnis der Menschen	25
26	Verzeichnis der Vögel	26
27	Verzeichnis der Fische	27
28	Verzeichnis der Insekten	28
29	Verzeichnis der Pilze	29
30	Verzeichnis der Bakterien	30
31	Verzeichnis der Viren	31
32	Verzeichnis der Parasiten	32
33	Verzeichnis der Krankheiten	33
34	Verzeichnis der Medikamente	34
35	Verzeichnis der Instrumente	35
36	Verzeichnis der Geräte	36
37	Verzeichnis der Werkzeuge	37
38	Verzeichnis der Maschinen	38
39	Verzeichnis der Fahrzeuge	39
40	Verzeichnis der Schiffe	40
41	Verzeichnis der Flugzeuge	41
42	Verzeichnis der Raketen	42
43	Verzeichnis der Satelliten	43
44	Verzeichnis der Roboter	44
45	Verzeichnis der Computer	45
46	Verzeichnis der Internet	46
47	Verzeichnis der E-Mail	47
48	Verzeichnis der Web-Seiten	48
49	Verzeichnis der Software	49
50	Verzeichnis der Hardware	50
51	Verzeichnis der Peripherie	51
52	Verzeichnis der Drucker	52
53	Verzeichnis der Scanner	53
54	Verzeichnis der Kopierer	54
55	Verzeichnis der Fax-Geräte	55
56	Verzeichnis der Telefonterminer	56
57	Verzeichnis der Videokonferenz	57
58	Verzeichnis der Web-Kameras	58
59	Verzeichnis der Web-Mikrofone	59
60	Verzeichnis der Web-Mausen	60
61	Verzeichnis der Web-Tastaturen	61
62	Verzeichnis der Web-Monitore	62
63	Verzeichnis der Web-Drucker	63
64	Verzeichnis der Web-Scanner	64
65	Verzeichnis der Web-Kopierer	65
66	Verzeichnis der Web-Fax-Geräte	66
67	Verzeichnis der Web-Telefonterminer	67
68	Verzeichnis der Web-Videokonferenz	68
69	Verzeichnis der Web-Web-Kameras	69
70	Verzeichnis der Web-Web-Mikrofone	70
71	Verzeichnis der Web-Web-Mausen	71
72	Verzeichnis der Web-Web-Tastaturen	72
73	Verzeichnis der Web-Web-Monitore	73
74	Verzeichnis der Web-Web-Drucker	74
75	Verzeichnis der Web-Web-Scanner	75
76	Verzeichnis der Web-Web-Kopierer	76
77	Verzeichnis der Web-Web-Fax-Geräte	77
78	Verzeichnis der Web-Web-Telefonterminer	78
79	Verzeichnis der Web-Web-Videokonferenz	79
80	Verzeichnis der Web-Web-Web-Kameras	80
81	Verzeichnis der Web-Web-Web-Mikrofone	81
82	Verzeichnis der Web-Web-Web-Mausen	82
83	Verzeichnis der Web-Web-Web-Tastaturen	83
84	Verzeichnis der Web-Web-Web-Monitore	84
85	Verzeichnis der Web-Web-Web-Drucker	85
86	Verzeichnis der Web-Web-Web-Scanner	86
87	Verzeichnis der Web-Web-Web-Kopierer	87
88	Verzeichnis der Web-Web-Web-Fax-Geräte	88
89	Verzeichnis der Web-Web-Web-Telefonterminer	89
90	Verzeichnis der Web-Web-Web-Videokonferenz	90
91	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Kameras	91
92	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Mikrofone	92
93	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Mausen	93
94	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Tastaturen	94
95	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Monitore	95
96	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Drucker	96
97	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Scanner	97
98	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Kopierer	98
99	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Fax-Geräte	99
100	Verzeichnis der Web-Web-Web-Web-Telefonterminer	100

f ü r

m e i n e

E l t e r n

Inhaltsverzeichnis

	Seite:
1	Einleitung:
	1
	Vasodilatoren in der Therapie des low-cardiac-
	output- Syndroms
	1
2	Methodik
	11
2.1	Materialien und Geräte
	11
2.2	Medikamente und Elektrolytlösungen
	12
2.3	Ziel der Studie
	13
2.4	Untersuchungsprotokoll
	14
2.5	Dosierung der getesteten Medikamente
	20
3	Ergebnisse
	22
3.1	Drucke im Systemkreislauf
	22
3.2	Herzfrequenz
	22
3.3	Drucke im Pulmonalkreislauf und rechtsatrialer
	Druck
	27
3.4	Herzleistung
	27
3.5	Widerstände im systemischen und pulmonalen
	Kreislauf
	35
3.6	Myokardialer Sauerstoffverbrauch
	35
3.7	Myokardfunktion
	39
3.8	Blutgasanalyse
	43
4	Diskussion
	44
4.1	Wirkung der Nitroverbindungen
	44
4.2	Wirkung der Alpha-Rezeptorenblocker
	50
4.3	Wirkung von Ketanserin
	52
4.3.1	Serotonin und Kreislauf
	52
4.3.2	Serotoninrezeptoren
	56
4.3.3	Eigenschaften von Ketanserin
	58
4.4	Drucke im Systemkreislauf
	63

4.5	Drucke im Pulmonalkreislauf und rechtsatrialer Druck	66
4.6	Herzfrequenz	66
4.7	Auswurfleistung und Myokardfunktion	68
4.8	Pulmonalvaskulärer Widerstand	73
4.9	Myokardialer Sauerstoffverbrauch	74
4.10	Pulmonaler Shunt	76
4.11	Nierenfunktion	76
4.12	Koronarsklerose und Koronarspasmus	77
4.13	Vergleichende Beurteilung der Testpräparate	81
5	Zusammenfassung	83
6	Danksagung	85
7	Literaturverzeichnis	86
8	Lebenslauf	155

1 Vasodilatoren in der Therapie des low-cardiac-output-Syndroms:

Bei der manifesten Herzinsuffizienz spielen verschiedene Ursachen eine Rolle (Tab. 1). In vielen Fällen ist eine kausale Therapie möglich, z. B. durch Volumensubstitution bei Hypovolämie oder durch Punktion eines Perikardergusses. Besonders die Herzchirurgie bietet zahlreiche Möglichkeiten, Störungen der Herzfunktion ursächlich zu beheben, etwa mit der Korrektur von Fehlbildungen des Herzens, mit dem prothetischen Ersatz bei angeborenen oder erworbenen Klappenvitien und mit einem aortokoronaren Bypass bei bestimmten Formen der koronaren Verschlusskrankheit. Manchmal kann auch schon das Entstehen einer Myokardinsuffizienz verhindert werden, z. B. mit dem Verschluss eines Vorhofseptumdefektes oder der Normalisierung einer Hypertonie. In allen Fällen einer manifesten Insuffizienz aber, sei sie nun kausal therapierbar oder nicht, wird die medikamentöse Therapie, einmal zusätzlich, ein andermal ausschließlich, unumgänglich sein. Gerade auch in der Herzchirurgie müssen low-output-Zustände bei der Vorbereitung und zur Überbrückung bis zur Operation, während des Eingriffes und in der postoperativen Phase medikamentös behandelt werden.

Früher umfaßte die klassische Form der oralen Therapie bei Herzversagen Digitalisglykoside als positiv inotrope Substanzen zur Steigerung der Auswurfleistung des Herzmuskels und Diuretika, um das Volumen des zirkulierenden Blutes zu vermindern und dadurch die Stauungssymptome zu lindern. Zusätzlich empfahl man körperliche Schonung und eine natriumarme Diät zur Flüssigkeitsrestriktion (379). Neben der Anwendung weiterer positiv inotroper Substanzen, die v. a. aus der Gruppe der Katecholamine stammen (Adrenalin, Dopamin, Dobutamin), ist heute die Gabe von Vasodilatoren gut etabliert (77, 92, 497, 535, 615). Vor etwa zehn Jahren begann sich die Idee durchzusetzen, mit gefäßerweiternden Medikamenten den Circulus vitiosus der dekompensierten Herzinsuffizienz (Abb. 1) zu durchbrechen (3, 29, 32, 33, 67, 76, 88, 94, 111 - 116, 136, 138, 139, 146, 223, 234 - 240, 267, 273, 301, 311, 418, 419, 421, 449, 450, 508, 509, 600, 611, 619, 647, 660, 661). Dieser



entwickelt sich in folgender Weise. Aufgrund der unzureichenden Förderleistung des insuffizienten Herzens kommt es nur zu einer ungenügenden Organperfusion. Um den für die Versorgung der lebenswichtigen Organe notwendigen Blutfluß aufrechtzuerhalten, erhöht der Organismus mit einer Vasokonstriktion den Widerstand in den übrigen Gefäßregionen. Dies geschieht auf dem Wege einer vermehrten sympathoadrenergen Aktivität, einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und wahrscheinlich auch einem Anstieg des Argininvasopressins. Es resultiert ein deutlich erhöhter peripherer Gesamtwiderstand (93, 136, 142, 162, 180, 243, 270, 331, 409, 487, 528, 540, 550, 624, 657, Abb. 1). Während jedoch normalerweise durch den erhöhten Katecholaminspiegel die Kontraktilität des Herzmuskels gesteigert würde, ist beim insuffizienten Herzen kaum eine positive inotrope Wirkung festzustellen (83, 331, 624).

Tab. 1 Ursachen der Herzinsuffizienz:

1. Mechanische Störungen:

Ventrikeldilatation, Myokardinfarktnarbe, Ventrikulaneurysma, Fehlbildungen des Herzens und der großen zentralen Gefäße, angeborene und erworbene Klappenfehler, arteriovenöse Fisteln, Hypovolämie, Hypervolämie, Hypertonie im System- und Pulmonalkreislauf, Rhythmusstörungen wie Tachykardie, Bradykardie und Vorhofflimmern, Perikardtamponade, Perikarditis constrictiva, Tumoren im Cavum wie Vorhofmyxom, Tumoren von außen das Cavum einengend, Myokardfibrose.

2. Metabolische Störungen:

Hypoxämie, Anämie, Perfusionsstörungen durch Atherosklerose und Spasmen der Koronararterien bis zum Myokardinfarkt, Myokarditis, Kardiomyopathie, Azidose, Elektrolytstörungen, toxische und pharmakologische Myokarddepression, Myxödem, Hyperthyreose, Amyloidose, Hämochromatose, Glykogenosen, Beri-Beri.

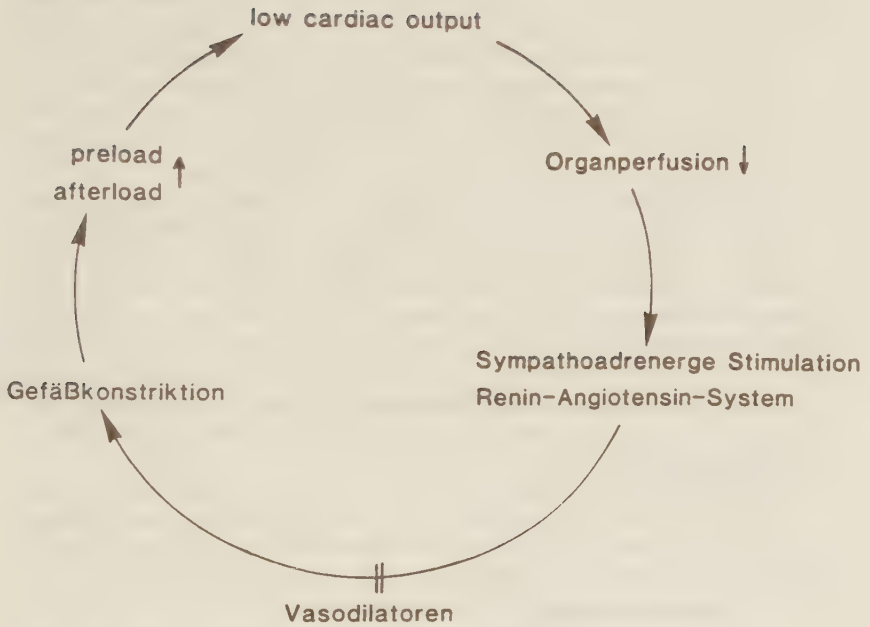


Abb. 1

Circulus vitiosus der dekompensierten Myokardinsuffizienz (modifiziert nach 241).

Als Folge sinkt das ausgeworfene Blutvolumen weiter ab (116, 657). Auch die von Sarnoff beschriebene homeometrische Autoregulation, eine kompensatorische Steigerung der Myokardkontraktilität bei Erhöhung des Afterload mit unbekanntem Mechanismus (559), ist bei Herzinsuffizienz eingeschränkt (136).

Hier kommt nun als die hauptsächliche Kompensationsmöglichkeit der Frank-Starling-Mechanismus zum Tragen (136, 550). Zunächst läßt der erhöhte periphere Gefäßwiderstand

das Schlagvolumen absinken. Folglich bleibt ein größeres Restvolumen im Ventrikel, das bedeutet ein größeres enddiastolisches Volumen und einen höheren enddiastolischen Druck. Die vermehrte Vordehnung der Myokardfasern führt aber, wie von Frank und Starling erstmals beschrieben, zu einem Wiederanstieg des Auswurfvolumens (15, 550). Allerdings ist auch dieser Kompensationsmechanismus bei kranken Herzen beeinträchtigt. Die Ventrikelfunktionskurven, bei denen Schlagvolumen gegen enddiastolischen Druck aufgetragen wird, verlaufen nämlich viel flacher als beim gesunden Herzen (331, 372, 429, 497, Abb. 2). Während das Organ im normalen Funktionszustand sich auf dem ansteigenden Teil der Kurve befindet, arbeitet es bei Insuffizienz im Stadium der Dekompensation im Plateaubereich (331, 372, 657, Abb. 2). Ab einer gewissen Höhe des Füllungsdruckes kann sich die Herzfunktion sogar weiter verschlechtern, möglicherweise als ein Zeichen für die Überdehnung der Sarkomere (136).

Das insuffiziente Herz kann also zum einen wegen der mangelhaften Kontraktilität nicht adäquat auf die Erhöhung des Afterload reagieren, zum anderen wegen der flachen Ventrikelfunktionskurven sein Schlagvolumen nicht durch ein vermehrtes Preload steigern.

Früher hatten Vasodilatoren wegen der Gefahr der Hypotension und der reaktiven Tachykardie bei Herzinsuffizienz sogar als kontraindiziert gegolten (68, 217, 251, 317, 369). Besonders fürchtete man bei einem low output state aufgrund einer Myokardieschämie oder eines Infarktes, mit solchen Medikamenten die Myokardperfusion weiter zu verschlechtern und die ischämische Nekrose zu vergrößern (116, 191, 369). Dann jedoch erkannte man, daß mit Vasodilatoren sowohl Preload als auch Afterload für den Herzmuskel gesenkt werden können und dies sich günstig auf die Hämodynamik bei Herzinsuffizienz auswirkt, auch wenn sie in der Folge eines Myokardinfarktes auftritt (94, 112, 146, 191, 223 - 225, 234, 267, 278, 281, 301, 368, 419, 421, 517, 647, 660). Durch die geringere Vorlast werden die Stauungssymptome ohne eine Senkung des Auswurfvolumens beseitigt, da das insuffiziente Herz auf dem Plateau der Ventrikelfunktionskurve arbeitet (331, 372, 497, Abb. 2). Außerdem wird durch die geringere Herzgröße und die verminderte Wandspannung der myokardiale Sauer-



Abb. 2

Ventrikelfunktionskurven nach Frank und Starling:

Beim insuffizienten Herzen verläuft die Ventrikelfunktionskurve viel flacher als beim gesunden. Während beim gesunden Herz mit dem Füllungsdruck das Schlagvolumen (SV) ansteigt bzw. unter Vasodilatoren abfällt, ist dies beim insuffizienten Herz nicht der Fall: Eine Senkung des Füllungsdruckes, gemessen als linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), mit Vasodilatoren beseitigt die Stauungssymptome ohne das Schlagvolumen zu verringern (siehe Pfeile!).

(Modifiziert nach 331, 372, 497).

stoffverbrauch reduziert (116, 136, 217, 497, 579, 590). Aus demselben Grunde werden auch die subendokardialen Bezirke des Herzmuskels bei adäquater Dosierung des Vasodilators besser perfundiert (136, 374, 456, 457). Eine verminderte Nachlast bedeutet, daß das Herz gegen einen geringeren Widerstand im peripheren Gefäßsystem auswirft. Damit wird ohne erhöhte Kontraktilität, etwa durch positive inotrope Substanzen, und ohne vermehrten Sauerstoffverbrauch des Myokards eine Steigerung des Auswurfvolumens möglich (115, 116, 429, 430, Abb. 3). Wenn man eine Verbesserung der Herzfunktion mit Hilfe von Vasodilatoren anstrebt, ist diese Reduktion des Afterload wohl der wichtigste Mechanismus (116, 136).

Die verschiedenen gefäßrelaxierenden Medikamente setzen unterschiedliche Akzente in bezug auf Pre- und Afterloadsenkung. Je nach der klinischen Symptomatik, die im Vordergrund steht, und natürlich je nach den durch invasives Monitoring gewonnenen hämodynamischen Meßwerten wird sich der Therapeut für eine Substanz entscheiden. Auch die Häufigkeit und der Schweregrad von Nebenwirkungen werden bei seinen Überlegungen eine Rolle spielen.

Schon seit dem vorigen Jahrhundert, genauer seit 1853, wird Nitroglyzerin als Medikament genutzt (153). Die Zahl der Indikationen, für die es sich eignet, umfaßt die Angina pectoris, den akuten Myokardinfarkt, chronische und akute Formen der Myokardinsuffizienz, die pulmonalarterielle Hypertension, intraoperative hypertensive Episoden und die kontrollierte Hypotension (153, 202, 351, 361, 384). Nitroglycerin ist deshalb sicherlich der Vasodilator, mit dem die meisten Erfahrungen vorliegen. Dieses Nitrat, das jetzt schon seit über 130 Jahren seinen Platz als anerkanntes Medikament behaupten konnte, ist derzeit auch eine der am häufigsten angewendeten Substanzen, die bei low-output-Syndromen des Herzens zur Vor- und Nachlastsenkung eingesetzt werden. Für die chronische Therapie der koronaren Verschußkrankheit und Herzinsuffizienz steht die verwandte, aber länger wirksame Verbindung Isosorbiddinitrat zur Verfügung (165, 241, 290). Als Wirkmechanismus der organischen Nitrate wird eine Interaktion der Nitrogruppen mit intrazellulären Sulfidgruppen angesehen (323, 387). Eine genauere Beschreibung der Zusam-

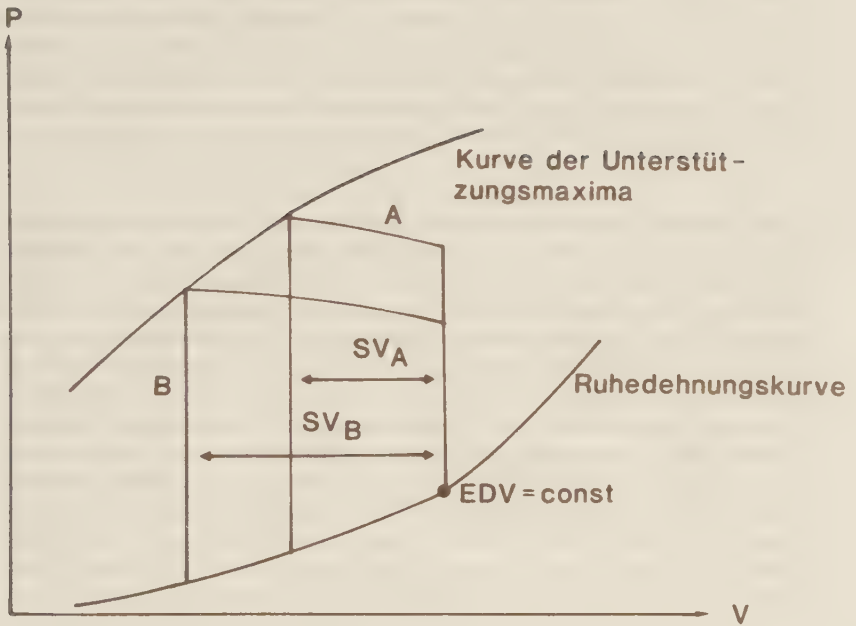


Abb. 3

Arbeitsdiagramm nach Frank:

Beide Schleifen A und B haben den gleichen Kontraktilitätszustand und das gleiche enddiastolische Volumen (EDV, Vorlast). Durch den reduzierten arteriellen Druck bei Schleife B im Vergleich mit A resultiert ein größeres Schlagvolumen (SV). Mit einem arteriell wirksamen Vasodilatator kann dies erreicht werden. (Modifiziert nach 116).

menhänge findet sich im Kapitel 4.1. Nitroglyzerin und Isosorbiddinitrat dilatieren hauptsächlich Venen und senken damit v.a. das Preload (382, 384, 449, 497). Deshalb wurde die Substanz als geeignetes Mittel für die Therapie eine Myokardinsuffizienz dargestellt (24, 88, 111 - 113, 234, 273, 301, 403, 419, 449, 450, 508), bis ihre nachteilige Wirkung auf die Mikrozirkulation und die Sauerstoffversorgung des Myokards bekannt wurde (117, 140, 245, 248, 249, 268, 422).

Der neuere Vasodilator Molsidomin ist wiederum fast ausschließlich auf der venösen Seite des Gefäßbettes wirksam (20, 96, 216, 299, 330, 362). Neben seinen Hauptindikationen, der Angina pectoris und dem unkomplizierten Myokardinfarkt, erwies er sich auch beim Pumpversagen des Herzens als vorteilhaft (177).

Katecholamine bewirken eine Gefäßkonstriktion über Alpha_1 -Rezeptoren. Dementsprechend wirken Alpharezeptorenblocker als Vasodilatoren vornehmlich an Arteriolen. Neben dem in dieser Arbeit getesteten Phentolamin kamen bei Herzinsuffizienz auch Phenoxybenzamin und Prazosin zur Anwendung (29, 32, 33, 100, 142, 318, 341, 368, 370, 382, 383, 421, 438, 449, 451, 484, 502, 516, 517, 567, 599, 600, 647).

Urapidil ist eine Substanz mit sehr komplexer Wirkung auf Alpha_1 - und Alpha_2 -Rezeptoren, sowohl in der Peripherie wie auch im ZNS (71, 182, 187). Seine Indikation ist die Hypertonie (89, 244, 265, 350, 377), auch hypertensive Notfälle (206, 247, 264, 570). Mit Erfolg wurde Urapidil auch bei low-output-Syndromen angewendet (537, 562, 652). Sehr potente direkte arterielle Vasodilatoren sind Hydralazin, Minoxidil und Diazoxid. Alle wurden erfolgreich zur Senkung des Afterload bei Myokardinsuffizienz eingesetzt (114, 220, 236, 237, 438, 497, 523, 650), doch dürften sie wegen ihrer ernsten Nebenwirkungen nicht die Mittel erster Wahl darstellen.

Die Calciumantagonisten sind eine heterogene Gruppe von Substanzen mit unterschiedlichen chemischen Strukturen und verschiedenen Wirkungen (145, 269, 348, 586, 615, 685). Es ist beim derzeitigen Kenntnisstand nicht mehr korrekt, ihren Wirkmechanismus einfach als Blockade der Calciumkanäle oder der sog. langsamen Kanäle in der Zell-

membran zu deuten. Außer mit dem transmembranalen Calciumstrom interferieren sie auch mit den Bindungsproteinen für Calcium, z.B. Calmodulin, und beeinflussen auch Flüsse anderer Ionen, z.B. von Natrium (348, 685). Während im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz immer wieder warnend auf die negativ inotrope Wirkung der Calciumantagonisten hingewiesen wird (87, 183, 185), existieren doch viele positive Erfahrungen mit ihrer Anwendung bei eingeschränkter Myokardfunktion (49, 360, 375, 393, 417, 433, 436, 497, 529, 535, 651).

Die Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) werden zu den balancierten Vasodilatoren gezählt, die auf der arteriellen und venösen Seite des Gefäßbettes gleichermaßen wirksam sind. Captopril und Enalapril gehören zu dieser Gruppe, und eine Reihe weiterer Verbindungen befindet sich derzeit im Stadium der klinischen Prüfung. Diese Substanzen blockieren das Enzym, das die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II katalysiert, den stärksten bekannten Vasopressor. Eingesetzt werden die ACE-Hemmer in zunehmendem Maße in der Therapie der Hypertonie und der Myokardinsuffizienz (3, 4, 35, 154, 168, 180, 207, 260, 407, 408, 421, 432, 469, 485, 497, 503, 566, 576, 609, 613, 625, 630, 643, 644).

Furosemid hat als Diuretikum zwar schon lange seinen Platz in der Therapie von Hochdruck und Herzinsuffizienz, es stellte sich aber heraus, daß an seiner günstigen Wirkung auch ein venodilatierender Effekt Anteil hat (477, 497). Da eine Stimulation von Beta₂-Rezeptoren an peripheren Gefäßen eine Vasodilation hervorruft, haben auch Katecholamine mit Affinität zu dieser Bindungsstelle einen gefäßerweiternden Effekt. Isoproterenol und sein Isomer Orciprenalin bewirken eine Dilation von Gefäßen in vielen Körperregionen (612, 615). Dies muß jedoch wegen der beta₁-mimetischen Komponente der beiden Katecholamine mit den Nachteilen einer gesteigerten Herzfrequenz, häufiger Arrhythmien und einer verschlechterten kardialen Energiebilanz erkaufte werden (615). Man verlegte sich deshalb auf Verbindungen, die relativ selektiv nur Beta₂-Rezeptoren besetzen und deshalb deutlich weniger kardiale Nebenwirkungen haben. Bislang wurden bei Herzinsuffizienz erprobt: Salbutamol (574), Pirbuterol (144, 169, 575) und Terbutalin (584).

Amrinone und das strukturmäßig verwandte Milrinone sind neuere positiv inotrope Substanzen. Auf welche Weise sie die Kontraktilitätssteigerung bewirken ist unklar, jedenfalls über keine der bisher von Digitalisglykosiden, Katecholaminen und Glykagon bekannten Mechanismen. Zusätzlich dilatieren die beiden Bipyridinderivate Arteriole und senken so den systemischen und pulmonalen Gefäßwiderstand (269, 615).

In den letzten Jahren wurden außerdem noch Prostazyklin, ein Vertreter der Prostaglandine mit vasodilatierenden Eigenschaften und Substanzen, die als Agonisten an DA_2 -Rezeptoren (eine Subklasse des Dopaminrezeptors) wirken, erfolgreich bei low cardiac output getestet (214, 242, 423, 269, 678).

Von den Serotoninantagonisten mit ihren unübersichtlichen und partiell agonistischen Wirkungen erschien bislang keiner für eine vasodilatorische Therapie bei low-output-Syndromen geeignet. Als erste aus der Gruppe wurde für diese Indikation Ketanserin, der erste reine Serotoninantagonist ohne agonistische Wirkkomponente (411), getestet (64, 65, 172, 453).

2 Methodik

2.1 **Materialien und Geräte:**

Als Katheter für periphere Venen und zur kontinuierlichen blutigen Druckmessung in der A. radialis wurden verwendet: Abbocath^R Teflonkatheter in den Größen 20-G, 18-G und 13-G von Abboth Ireland Limited, Sligo, Republic of Ireland.

Der zentrale Venenkatheter war ein Cavafix 458 der B. Braun-Melsungen AG in 3508 Melsungen, West-Deutschland.

Als Pulmonalarterienkatheter diente der Swan-Ganz^R-Thermodilutionskatheter Modell 93A-131-7F der Größe 7 F von Edwards Laboratories, Inc., Anasco, Puerto Rico 00610, einer Tochtergesellschaft der American Edwards Laboratories, Santa Anna Ca, USA 92711. Zum Einführen des Katheters wurde das Desilet 1129 silicon Einführungsbesteck der Firma Vygon in 95440 Ecouen, Frankreich verwendet.

Das Lumen des arteriellen Katheters war mit dem Dome am Drucktransducer mit einem Combidyn-Druckschlauch aus Polyäthylen von B. Braun-Melsungen verbunden. Dieselben Druckschläuche fanden auch als Verbindung zwischen dem ZVK und der Perfusorspritze mit dem zu testenden Medikament Verwendung. Die 50-ml-Perfusorspritze und der Perfusor ED stammten ebenfalls von B. Braun-Melsungen.

Zwischen den verschiedenen Kathetern, den Verbindungsschläuchen und den Domes an den Drucktransducern waren Connecta-Dreiwegehähne von Pfimfer-Viggo, 8520 Erlangen, eingeschraubt.

Die elektromechanischen Drucktransducer mit der Typbezeichnung P 23 ID sind ein Produkt der Gould Inc., Medical Products Division, 1900 Williams Drive, Oxnard, California 93030, USA. Von der selben Firma wurden auch die zugehörigen auswechselbaren Diaphragma-Domes bezogen.

Die Druckwerte in den verschiedenen Gefäßen und die Herzfrequenz konnten an Monitoren der Firma Siemens, München, abgelesen werden.

Im Narkoseeinleitungsraum wurden die Patienten mit einem Pulmomat 19 K.1 der Drägerwerk AG Lübeck mit dem halboffenen Kreissystem 7a beatmet. Die Preccm-Beatmungseinrichtung mit Alarm, Typ E 9711, zur Kontrolle der Beat-

mungsdrucke und der Halothan-Vapor 19.1 sind ebenfalls Produkte der Drägerwerk AG.

Das Herzminutenvolumen wurde nach der Thermodilutionsmethode bestimmt. Die Werte errechnete ein HZV-Datamatik Computer C 800 der Franke Medizinelektronik.

Die Blutgasanalysen wurden mit dem Gas-Check Technikon BG II durchgeführt.

2.2 Medikamente und Elektrolytlösungen:

Die drei geprüften Medikamente waren:

Nitrolingual^R, G. Pohl-Boskamp:

1 Ampulle enthält 5 mg Glyceroltrinitrat in 5 ml absolutem Äthanol.

Regitin^R 50, Ciba Pharmaceutica, Ciba-Geigy GmbH:

1 Ampulle enthält 50 mg Phentolamin-Methansulfonat in 5 ml Lösung.

Ketanserin, Janssen GmbH:

1 Ampulle enthält 10 mg Ketanserin in 2 ml Lösung.

Prämediziert wurden die Patienten mit folgenden Medikamenten:

Rohypnol^R-Tabletten, Hoffman-La Roche AG:

1 Tablette enthält 2 mg Flunitrazepam.

Tranxillium^R 20 Kapseln, Mack-Midy Arzneimittel GmbH:

1 Kapsel enthält 20 mg Dikaliumchlorazepat.

Zur Narkoseeinleitung und deren Aufrechterhaltung wurden verwendet:

Fentanyl^RJanssen, Janssen GmbH:

1 ml Lösung enthält 0,0785 mg Fentanylldihydrogencitrat entsprechend 0,05 mg Fentanyl-Base.

Hypnomidate^R, Janssen GmbH:

1 ml Lösung enthält 2 mg Etomidate.

Pancuronium Organon^R, Hoechst AG:

1 Flasche mit 250 ml Halothan enthält 25 mg Thymol als Stabilisator.

Sauerstoff und Lachgas wurden aus der zentralen Versor-

gungsanlage des Klinikums Großhadern entnommen.

Die Elektrolyt-Grundlösung der Fresenius AG hatte folgende Zusammensetzung: 1 l enthält NaCl 8,18 g, KCl 0,373 g, CaCl₂ 0,368 g, und MgCl₂ 0,305 g. Die Molarität der einzelnen Ionen beträgt für Na⁺ 140 mmol/l, K⁺ 5,0 mmol/l, Cl⁻ 153 mmol/l, Ca²⁺ 2,5 mmol/l und Mg²⁺ 1,5 mmol/l.

Zum Füllen der Domes mit Flüssigkeit, für die Messung des Herzminutenvolumens mit der Thermodilutionsmethode und zum Spülen der Katheter wurde isotone Kochsalzlösung von Pfrimmer+Co. Pharmazeutische Werke GmbH verwendet. Sie enthält in 1 l 9,0g NaCl, was 154 mval/l Na⁺ und 154 mval/l Cl⁻ entspricht.

2.3 Ziel der Studie:

Unter der Vielzahl der Vasodilatoren, die bislang zur Therapie von low-cardiac-output-Syndromen eingesetzt wurden (siehe Kapitel 1), ist zur Zeit Nitroglyzerin noch das am häufigsten verwendete Medikament. Die Anwendung des Calciumantagonisten Nifedipin ist für diese Indikation ebenfalls weit verbreitet. Trotzdem ist man weiter auf der Suche nach einem "idealen" Vasodilator, dessen Anwendung generell für alle Formen der manifesten Herzinsuffizienz und routinemäßig empfohlen werden kann. Da die Dosierung der bislang angewandten Medikamente für die Indikation Myokardinsuffizienz deutlich höher liegt als für die Behandlung der Hypertonie, ergeben sich daraus entsprechend häufiger unerwünschte Nebenwirkungen (386). In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb Ketanserin, eine neue, noch nicht im Handel erhältliche Substanz, die bisherigen klinischen und tierexperimentellen Studien zufolge einige Vorteile bei einer nur sehr geringen Anzahl relativ harmloser Nebenwirkungen erwarten läßt, getestet und mit dem derzeit häufig verwendeten Nitroglyzerin verglichen. Als weitere Referenzsubstanz wurde Phentolamin gewählt, ein vor einigen Jahren häufiger benutzter Vasodilator mit leichter positiv inotroper Wirkung auf das Myokard (38, 119, 278, 382, 497), da einige Untersuchungen auch für Ketanserin einen kontraktilitätssteigernden Effekt postulierten (556, 653, 654).

Die drei Medikamente wurden außerdem hinsichtlich ihrer

Eigenschaft getestet, durch Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes den rechten Ventrikel zu entlasten, wie es bei der Rechtsherzinsuffizienz infolge pulmonaler Hypertension, Lungenembolie und septischen Kreislaufstörungen erwünscht wäre. Phentolamin hatte man zeitweilig dafür empfohlen und auch eingesetzt (109, 279, 280, 282, 318, 447, 549, 616, 677), es stellte sich jedoch heraus, daß es bei Zuständen, die mit erhöhtem Widerstand in den Pulmonalgefäßen und einer Mehrbelastung speziell des rechten Ventrikels einhergehen, nicht zu der erwarteten Entlastung führt (129) und der eventuelle Nutzen in keinem Verhältnis zu den ungünstigen Nebenwirkungen steht. Nitroglyzerin stellt auch für diese Indikation bislang das Mittel der Wahl dar (597). Da aber der Serotoninspiegel im Blut beim septischen ARDS direkt proportional ist zur Ausprägung der pulmonalen Hypertension (581), könnte auch hier Ketanserin zu einem empfehlenswerten Präparat werden, zumal eine Studie besagt, daß keine Verbesserung der Pumpfunktion bei Rechtsherzinsuffizienz durch die Anwendung von Nitroglyzerin erreicht wird und eine Verminderung des Lungengefäßwiderstandes nicht nachgewiesen werden konnte (45).

Die Untersucher, die sich zuvor mit der klinischen Anwendung von Ketanserin beschäftigt hatten, hatten eine orale Applikation, Bolusinjektionen oder Bolusinjektionen, gefolgt von einer Dauerinfusion mit relativ geringer Dosis, getestet (64, 65, 155 - 157, 199, 338, 373, 453, 557, 596, 655, 669). Das Ziel dieser Arbeit war es, die hämodynamischen Wirkungen einer - wie unter den Bedingungen der Intensivtherapie üblich - kontinuierlichen Infusion von Ketanserin mit der von Nitroglyzerin und von Phentolamin zu vergleichen und daraus abzuleiten, ob und wie weit sich Ketanserin zur Behandlung eines low-cardiac-output-Syndroms eignet.

2.4 Untersuchungsprotokoll:

Die Untersuchung wurde durchgeführt an 40 Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Venenbypass-Operation unterzogen. Es wurden fünf Gruppen zu je acht Patienten gebildet, wobei die Patienten zufällig den Gruppen zuge-

teilt wurden. Die Daten über Geschlecht, Alter und Körpergewicht der Patienten in den einzelnen Gruppen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Es wurde darauf geachtet, daß kein Patient in die Untersuchung aufgenommen wurde, der vor der Messung pektanginöse Beschwerden angegeben hatte oder der vor oder während der Untersuchung Ischämiezeichen im EKG bot. Ein weiteres Kriterium für die Aufnahme in die Studie war, daß der Patient in der vorausgegangenen Herzkatheteruntersuchung eine Auswurffrac tion von mindestens 60 % und einen linksventrikulären enddiastolischen Druck von weniger als 13 mmHg aufgewiesen hatte. Damit sollte erreicht werden, daß die hämodynamische Situation der Patienten während der Untersuchung in etwa der einer gesunden Person entsprach. Es wurde dabei davon ausgegangen, daß die Kreislaufverhältnisse bei einem Koronarkranken ohne Angina pectoris in Ruhe unter adäquater Medikation vergleichbar sind mit denen eines Koronargesunden.

Die Patienten wurden ausführlich über die Art der Untersuchung aufgeklärt und gaben dazu schriftlich ihr Einverständnis.

Zur Prämedikation erhielten die Patienten am Vorabend des Operationstages um 22.00 Uhr 1 mg Flunitrazepam oder 20 mg Dikaliumchlorazepat per os und eine Stunde vor Narkosebeginn nochmals 2 mg Flunitrazepam per os.

Alle Patienten hatten in der Zeit vor der Operation unterschiedliche Kombinationen von Beta-Blockern, Calciumantagonisten und Nitraten erhalten. Man nahm nur solche Patienten in die Untersuchung auf, die in den letzten Stunden vor der Messung keine Nitroverbindungen eingenommen hatten, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die für diese Substanzklasse bekannte Toleranzentwicklung zu vermeiden. Einige Patienten waren außerdem mit Digitalisglykosiden oder mit Antiarrhythmika vorbehandelt worden.

Die Messungen selbst wurden in Narkose durchgeführt, um einen von äußeren Reizen weitgehend unbeeinflussten Kreislaufstatus zu erhalten. Vor Narkosebeginn wurden ein Abbocath^R 14-G oder 16-G in eine Handrücken- oder Unterarmvene eingeführt, über den dann die Narkotika verabreicht wurden. In die A. radialis wurde zur kontinuierlichen blutigen Druckmessung ein Abbocath^R 18-G eingelegt.

Tab. 2 Geschlecht, Alter, Gewicht und Infusionsraten in den Versuchsgruppen:

	absolute Infusions- rate (mg/h)	Geschlecht		Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Infusions- rate/Gewicht (mg/kg/h)
		männl.	weibl.			
NTG	1,0	6	2	57 + 7	78,4 + 5,0	0,013
NTG	2,5	7	1	56 + 10	75,5 + 10,4	0,033
Phentolamin	25	8	0	54 + 6	74,7 + 4,8	0,33
Ketanserin	18	6	2	54 + 9	71,4 + 3,8	0,25
Ketanserin	36	5	3	57 + 10	71,3 + 10,4	0,50
Gesamt		32	8	56 + 8	74,3 + 6,9	-

Die Narkoseeinleitung erfolgte, wie in der Anästhesie für kardiochirurgische Eingriffe üblich, mit 0,5 mg Fentanyl, 8 mg Pancuronium und mit 12 bis 20 mg Etomidate entsprechend 0,26 mg/kg Körpergewicht. Bis zur vollständigen Muskelrelaxation wurden die Patienten über eine Maske mit reinem Sauerstoff beatmet. Dann wurden sie mit einem Lantubus mit Niederdruckmanschette, meist der Größe 7 1/2 ch, intubiert. Die Beatmung erfolgte dann mit einem halboffenen System mit zwei Litern Sauerstoff und zwei Litern Lachgas in der Minute als Frischgaszufuhr.

Zur Erfassung der zentralen hämodynamischen Parameter wurde dann bei jedem Patienten in die rechte V. jugularis interna ein Swan-Ganz^R-Thermodilutionskatheter (229, 610, 614) nach der Seldinger-Technik eingeführt und unter Kontrolle der Druckkurve auf dem Monitor in einer Pulmonalarterie in "wedge"-Position platziert. Zur später notwendigen intra- und postoperativen Infusionstherapie wurde außerdem ein Cavafix^R 458 in die V. jugularis interna und ein Abbocath^R 13-G in die V. jugularis externa oder eine Unterarmvene gelegt.

Bevor man die hämodynamischen Ausgangsparameter festhielt, wurde zunächst einige Minuten abgewartet, bis sich die Kreislaufparameter auf einen stabilen Wert eingependelt hatten, um die durch Narkoseeinleitung, Intubation und Legen der Zugänge bedingte Blutdruckschwankungen abklingen zu lassen. Erst dann startete man die Infusion des jeweiligen Medikamentes über den zentralvenösen Katheter und hielt sämtliche Kreislaufgrößen alle fünf Minuten fest.

Folgende Parameter wurden direkt gemessen: systolischer, mittlerer und diastolischer pulmonalarterieller Druck (PAP_S , PAP , PAP_D), pulmonalkapillärer Wedgedruck (PCWP) als Maß für den linksventrikulären Füllungsdruck (LVEDP, 186, 400, 530) und rechtsatrialer Druck (RAP). Alle diese Drücke wurden über elektromechanische Drucktransducer gemessen. Da die OP-Techniker alle Transducer durch Einlöten von Widerständen auf denselben Ausgangswiderstand gebracht hatten, entfiel vor der Messung ein zeitraubendes Abgleichen über den ganzen zu erwartenden Druckbereich mit einem Quecksilbermanometer. Als Höhe des Nullpunktes galten 3/5 der Höhe des Brustkorbes am liegenden Patienten.

Die Herzfrequenz (HR) konnte von einem EKG-Monitor abgelesen werden.

Zur Bestimmung des Herzminutenvolumens (HMV) wurde die Thermodilutionsmethode angewandt (75, 229, 258, 259, 455). Dazu wurden zu jedem Meßzeitpunkt fünfmal je 10 ml physiologischer Kocchsalzlösung mit einer Temperatur von ca. 20° C injiziert (198, 578). Die genaue Temperatur registrierte der HZV-Computer über eine Thermosonde im Behälter der Injektionsflüssigkeit. Als eigentliches HMV galt das Mittel aus den fünf vom Rechner gelieferten Werten an. Auffallend niedrige oder hohe Einzelwerte, sog. Ausreißer, wurden nicht berücksichtigt.

Aus den vorgenannten Parametern wurden folgende Größen berechnet: Der cardiac index (CI) als Quotient aus dem HMV und der Körperoberfläche (BSA): $CI = \frac{HMV}{BSA}$; als Maß für die äußere Herzarbeit der systolic index (SI):

$$SI = \frac{HMV}{HR \times BSA} \times 1000;$$

und der stroke work index (SWI):

$$SWI = \frac{HMV \times (MAP - PCWP)}{BSA \times HR} \times 0,0136 \text{ (g} \times \text{m}^2\text{)}.$$

Der systemische Gefäßwiderstand errechnete sich zu $SVR = \frac{MAP - RAP}{HMV} \times 79,8$. Dieser Faktor ist notwendig, um die Größe in die gebräuchliche Benennung $\frac{\text{dyn} \times \text{sec}}{\text{cm}^5}$

umzurechnen. Entsprechend erhält man den pulmonalen Gefäßwiderstand $PVR = \frac{PAF - FCWP}{HMV} \times 79,8$. Als Maß für den myokardialen Sauerstoffverbrauch galten das rate pressure product (RPP) = $SAP \times HR$ (558) und der triple index (TI) (266, 481), modifiziert in der Weise, daß mit dem SAP und der HR statt des linksatrialen Druckes, der nicht zur Verfügung stand, der dazu proportionale PCWP multipliziert wurde. Eine Übersicht über die für die einzelnen Parameter verwendeten Abkürzungen enthält Tab. 3.

Vor Start der Infusion des jeweiligen Vasodilators und zu Versuchsende wurden Proben aus der A. radialis und der A. pulmonalis entnommen und einer Blutgasanalyse unterzogen. In jeder Gruppe wurde für die gemessenen und die errechneten Parameter der Mittelwert und der standard error of means (SEM) berechnet. Bei den meisten Größen rechneten wir die Absolutwerte in Prozent des Ausgangswertes um. Die Signifikanz prüften wir mit dem Paar-Differenz-Test nach Wilcoxon und Wilcoxon. In den Abbildungen bedeutet ein

Tab. 3 Abkürzungen:

NTG	Nitroglyzerin	
SAP	systolischer arterieller Druck	} im großen Kreislauf
MAP	mittlerer arterieller Druck	
DAP	diastolischer arterieller Druck	
HR	Herzfrequenz	
PAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck	
PCWP	pulmonalkapillärer Verschußdruck	
RAP	rechtsatrialer Druck	
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck	
EDV	enddiastolisches Volumen	
SV	Schlagvolumen	
CI	cardiac index	
SI	systolic index	
SWI	stroke work index	
SVR	systemischer Gefäßwiderstand	
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand	
RPP	rate pressure product	
TI	triple index	
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck	

Sternchen Signifikanz der Veränderung mit einer Wahrscheinlichkeit für den Fehler erster Art von $p = 0,05$, zwei Sternchen Signifikanz mit einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $p = 0,025$.

Während der dreißigminütigen Versuchsdauer infundierten wir bei allen Patienten 600 ml Vollelektrolytlösung. Bereits in einer Reihe früherer Untersuchungen wurde beschrieben, daß die Füllungsdrucke sich unter Ketanserintherapie in typischer Weise verändern (64, 65, 261, 453, 655). Es sollte in dieser Studie daher gezeigt werden, wie sich die hämodynamischen Parameter und insbesondere der cardiac index unter dem jeweiligen Testpräparat bei konstant gehaltenem Füllungsdruck verhalten. Einflüsse einer veränderten Vordehnung auf die Funktion des Myokards sollten möglichst ausgeschaltet werden.

2.5 Dosierung der getesteten Medikamente:

In der modernen Intensivmedizin werden dem Patienten eine ganze Reihe von Medikamenten kontinuierlich über einen Perfusor zugeführt. Diese Applikationsart bietet viele Vorteile gegenüber der Bolusinjektion und vermeidet deren Nachteile.

Würde man Substanzen mit kurzer Halbwertszeit wie etwa Nitroglyzerin mit ca. 2 min (24, 153) als Boli mit notwendigerweise kurzen Intervallen verabreichen, wäre dies nicht nur aus organisatorischen Gründen sehr unpraktisch, sondern es würden dann Phasen mit sehr hoher Serumkonzentration mit solchen mit niedrigen und nicht mehr wirksamem Spiegel abwechseln. Die Konzentrationsspitzen würden auch häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.

Aber auch Pharmaka mit längerer Halbwertszeit, z.B. Ketanserin mit ca. 15 Stunden (371) werden zweckmäßiger kontinuierlich mit Perfusor infundiert. So ist es möglich, die Dosis nach der individuellen Wirkung, die von Patient zu Patient und auch abhängig von Erkrankungen unterschiedlich ist, zu regulieren. Weiterhin lassen sich eventuelle Überdosierungen nach Bolusinjektionen vermeiden, die sich bei Medikamenten mit längerer Eliminationszeit sehr ungünstig auswirken können. Die einmal gespritzte Menge einer solchen Substanz kann nur sehr langsam wieder abgebaut bzw. ausgeschieden werden.

Nitroglyzerin wurde mit 1,0 mg/h infundiert, was auf das Körpergewicht bezogen 0,013 ng/kg/h entsprach, und mit 2,5 mg/h, was 0,03 mg/kg/h ergab. Diese Dosierungen wurden gewählt, da die niedrigere Infusionsrate erfahrungsgemäß nur zu einer Venodilation führt, während bei der höheren sowohl auf venöser wie auch arterieller Seite des Gefäßbettes eine Dilation zu beobachten ist (44). Im ersten Fall würde isoliert die Vorlast für das Herz sinken, während im zweiten Vor- und Nachlast verringert würden. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Frage, welcher dieser Effekte von Nitroglyzerin ausschlaggebend für die Verbesserung der Hämodynamik bei Herzinsuffizienz ist oder, anders ausgedrückt, ob dafür schon relativ geringe Dosen des Medikamentes ausreichen.

Phentolamin wurde verabreicht mit 25 mg/h, auf das Kör-

pergewicht umgerechnet 0,33 mg/kg/h. Diese Dosierung liegt im mittleren Bereich der Mengen, die in der Literatur zur Verbesserung der Hämodynamik empfohlen worden waren (281, 368, 611). Im Hinblick auf eine mögliche Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches durch dieses Medikament erschien es aber nicht gerechtfertigt, bei dem vorliegenden Patientengut mit deutlich ausgeprägter koronarer Herzerkrankung höhere Dosen einzusetzen. Vorausgegangene Studien hatten außerdem gezeigt, daß mit steigender Dosis lediglich der Blutdruck weiter abfällt und die Herzfrequenz weiter ansteigt, eine zusätzliche Verbesserung des cardiac index jedoch ausbleibt (318, 600).

Ketanserin wurde von den Untersuchern, die diese Substanz bislang klinisch anwandten, nur als Bolus von 5 und 10 mg injiziert oder aber im Anschluß daran als Infusion mit relativ geringer Dosis, mit ca. 2 mg/h, verabreicht. Da aus den oben genannten Gründen vorzuziehen, wurde Ketanserin in dieser Studie ausschließlich als kontinuierliche Infusion gegeben. Wegen der fehlenden vorausgegangenen Injektion einer größeren Menge des Pharmakons mußte die Infusionsrate deutlich über der bisher angewandten liegen, um einen wirksamen Serumspiegel zu erreichen. Um erwartete Dosiseffekte besser zu erfassen, wurden zwei verschiedene Dosierungen gewählt, nämlich 0,25 und 0,5 mg/kg Körpergewicht/h, was Infusionsraten von 18 und 36 mg/h ergab.

3. Ergebnisse:

3.1 Drucke im Systemkreislauf:

Während der mittlere arterielle Druck (MAP) unter Phentolamin sich überhaupt nicht ändert, kommt es unter Nitroglyzerin zu einem Abfall, in der niedrigeren Dosis nicht signifikant um knapp 10 %, in der höheren signifikant bis hochsignifikant um 15 %. Bei Ketanserin sinkt der MAP hingegen nur um ca. 5 %, allerdings signifikant in der geringeren Dosierung ab 10 min Infusionsdauer (Abb. 4 u. 5).

Der systolische arterielle Druck (SAP) erniedrigt sich unter Nitroglyzerin um ca. 10 %, bei 0,013 mg/kg/h Infusionsgeschwindigkeit erst ab 30 min signifikant, bei 0,033 mg/kg/h schon ab 15 min. Unter Phentolamin kommt es bereits nach 5 min zu einem hochsignifikanten Abfall des SAP um gut 5 %, der auch noch bei 10 min signifikant ist. Danach aber steigt der SAP wieder nahezu auf den Ausgangswert an. Die geringere Dosis Ketanserin verursacht ein Absinken des SAP um 5 %, nicht signifikant, die höhere um 10 % signifikant nach 5 und 10 min (Abb. 6 u. 7). Der diastolische arterielle Druck fällt unter der niedrigeren Dosis Nitroglyzerin und unter Phentolamin nur gering ab, bei der höheren Dosis Nitroglyzerin um gut 10 %. Ketanserin führt zu einer Verminderung des DAP um 10 %. Die Signifikanzen, die ab 10 min Infusionsdauer auftreten, sind aus den Abbildungen zu ersehen (Abb. 8 u. 9).

3.2 Herzfrequenz:

Wird Nitroglyzerin mit 0,013 mg/kg/h infundiert, vermindert sich die Herzfrequenz (HR) teilweise signifikant um 5 %. Die höhere Dosierung führt zu einer geringeren Abnahme, die auch nicht signifikant ist. Unter Phentolamin verringert sich die HR um bis zu 7 %, Signifikanz läßt sich ab 20 min Infusionsdauer errechnen. Ketanserin bewirkt in beiden Dosierungen einen Abfall der HR um etwa 10 %. Die Veränderungen sind ab 5 min signifikant, teilweise hochsignifikant (Abb. 10 u. 11).

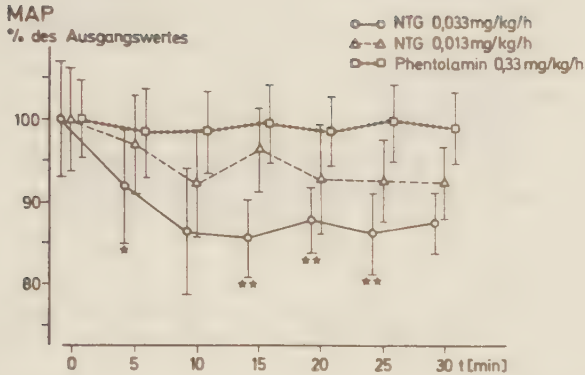


Abb. 4: Verlauf des arteriellen Mitteldruckes (MAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

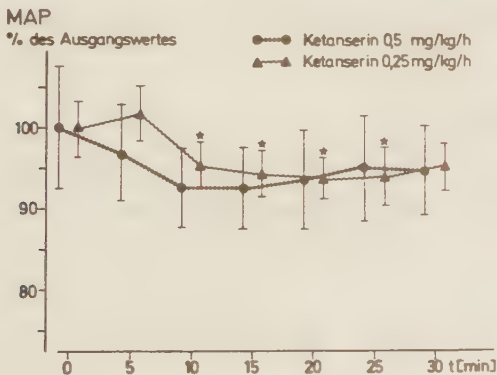


Abb. 5: Verlauf des arteriellen Mitteldruckes (MAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

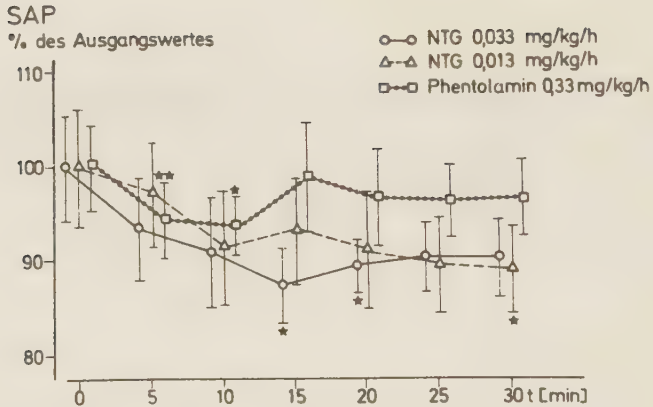


Abb. 6: Verlauf des systolischen arteriellen Druckes (SAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

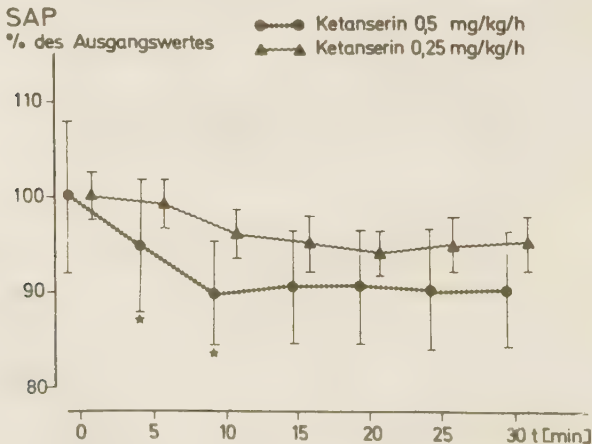


Abb. 7: Verlauf des systolischen arteriellen Druckes (SAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

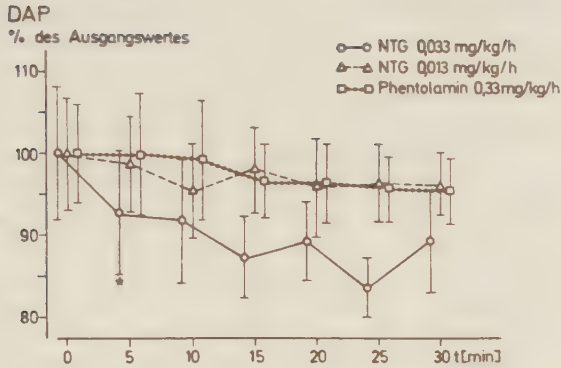


Abb. 8: Verlauf des diastolischen arteriellen Druckes (DAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

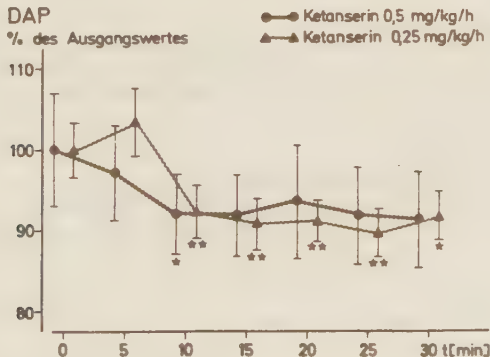


Abb. 9: Verlauf des diastolischen arteriellen Druckes (DAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

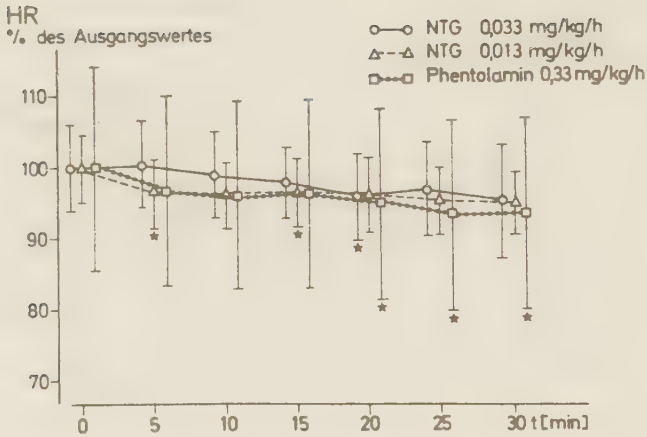


Abb. 10: Verlauf der Herzfrequenz (HR) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

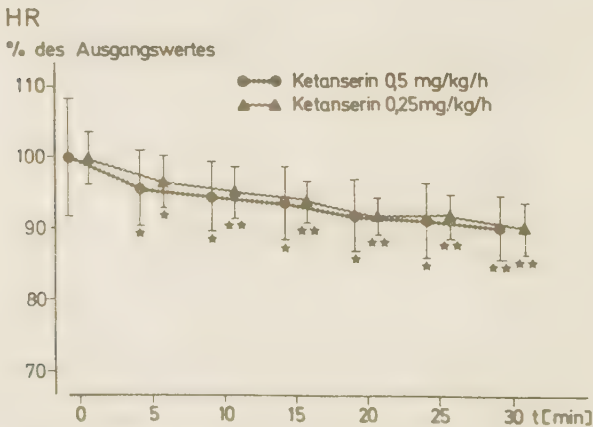


Abb. 11: Verlauf der Herzfrequenz (HR) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

3.3 Drucke im Pulmonalkreislauf und rechtsatrialer Druck:

Die pulmonalarteriellen Drucke, in den Abbildungen stellvertretend der pulmonalarterielle Mitteldruck ($\overline{PAP}$), veränderten sich nicht während der Applikation von Nitroglyzerin und Ketanserin. Hingegen kam es nach kontinuierlicher Anwendung von Phentolamin zu einem leichten, allerdings nicht signifikanten Anstieg des $\overline{PAP}$ (Abb. 12 u. 13).

Beim pulmonalkapillären Wedgedruck (PCWP) ergaben sich während der Gabe keines Medikamentes wesentliche Änderungen (Abb. 14 u. 15). Dieser sollte ja auch, wie bereits erwähnt, durch Infusion konstant gehalten werden.

Der rechtsatriale Druck (RAP) änderte sich kaum während der Nitroglyzerin- und Ketanserin-Infusion. Ein geringer Anstieg war bei Phentolamin ab 20 min signifikant (Abb. 16 u. 17).

3.4 Herzleistung:

Ein zuverlässiger und anerkannter Parameter für die Auswurfleistung des Herzens ist der cardiac index (CI). Die niedrigere Dosis Nitroglyzerin ergab einen geringfügigen initialen Abfall des CI, der sich aber bis zur 25. Minute wieder ausgeglichen hatte. Die höhere Dosis bewirkt eine 20 %-ige Steigerung des CI, die ab 10 min signifikant, bei 30 min hochsignifikant ist. Phentolamin führt zu einem meist hochsignifikanten Anstieg des CI, der aber nur einmal den von Nitroglyzerin in seiner höheren Dosierung übertrifft. Unter beiden Dosierungen Ketanserin steigt der CI hochsignifikant um 40 % an (Abb. 18 u. 19). Als Indices für die äußere Herzarbeit wurden der systolic index (SI) und der stroke work index (SWI) berechnet. Der SI verhält sich für beide Dosierungen Nitroglyzerin und Phentolamin gleichsinnig wie der CI, auch die prozentualen Steigerungen sind nahezu identisch. Für Ketanserin ergibt sich für beide Infusionsgeschwindigkeiten ein Anstieg des SI um 50 % (Abb. 20 u. 21).

Der SWI fällt unter Nitroglyzerin mit 0,013 mg/kg/h auf 90 % des Ausgangswertes ab. Nitroglyzerin mit 0,033

mg/kg/h verabreicht erhöht den SWI um knapp 20 %. Phentolamin zeigt hier einen Kurvenverlauf über dem von Nitroglyzerin in der höheren Dosis, der SWI wird um etwas weniger als 30 % gesteigert (Abb. 22). Die SWI-Werte für beide Dosierungen Ketanserin steigen wie beim CI um 40 % (Abb. 23). Die Signifikanzen für die Entwicklung von SI und SWI mögen den Abbildungen entnommen werden.

Tab. 4 Dosierung der Testpräparate

	Absolute Infusionsrate (mg/h)	Infusionsrate/ Körpergewicht (mg/kg KG/h)
Nitroglyzerin	1,0	0,013
	2,5	0,033
Phentolamin	25	0,33
Ketanserin	18	0,25
	36	0,5

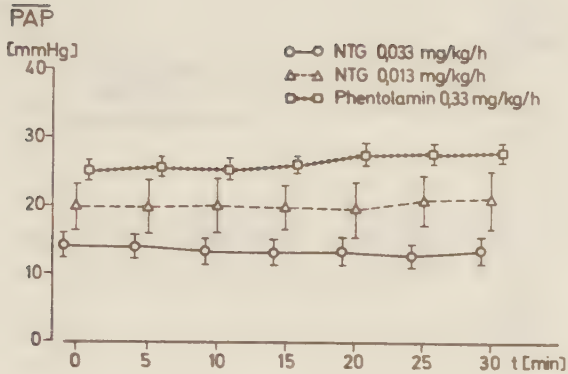


Abb. 12: Verlauf des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

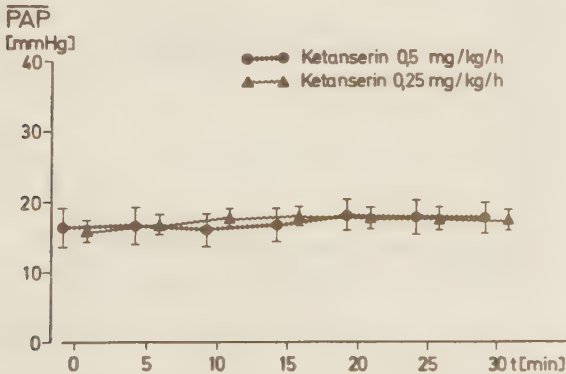


Abb. 13: Verlauf des pulmonalarteriellen Mitteldruckes (PAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

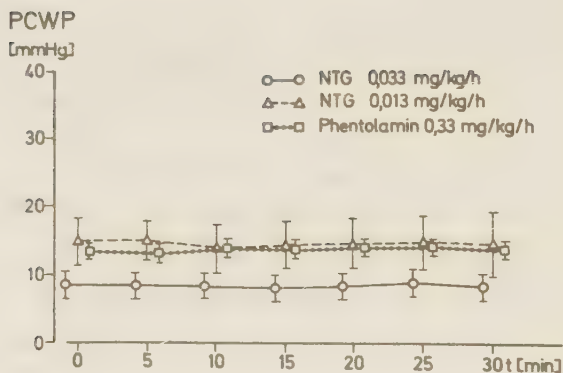


Abb. 14: Verlauf des pulmonalkapillären Wedgedruckes (PCWP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

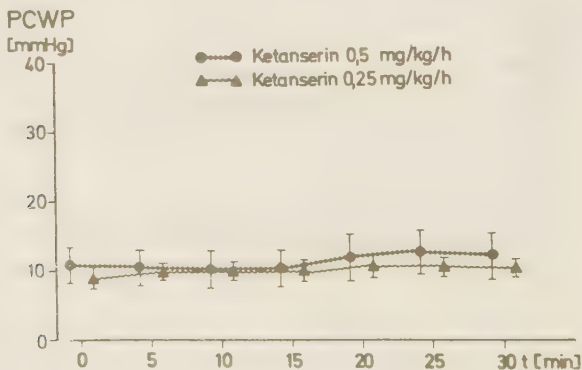


Abb. 15: Verlauf des pulmonalkapillären Wedgedruckes (PCWP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

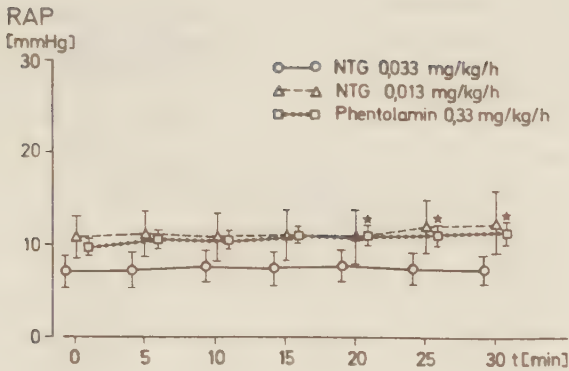


Abb. 16: Verlauf des rechtsatrialen Druckes (RAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglycerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

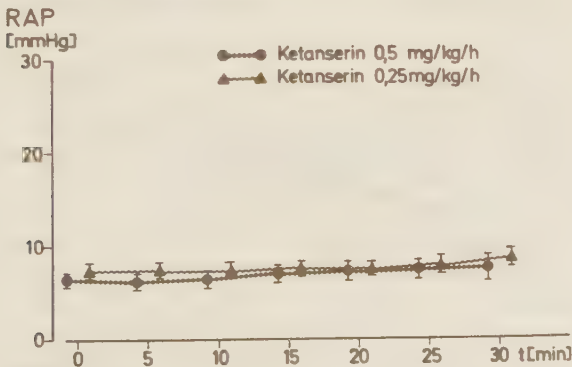


Abb. 17: Verlauf des rechtsatrialen Druckes (RAP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

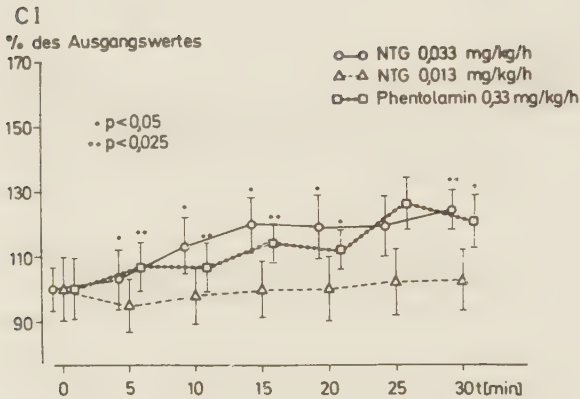


Abb. 18: Verlauf des cardiac index (CI) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

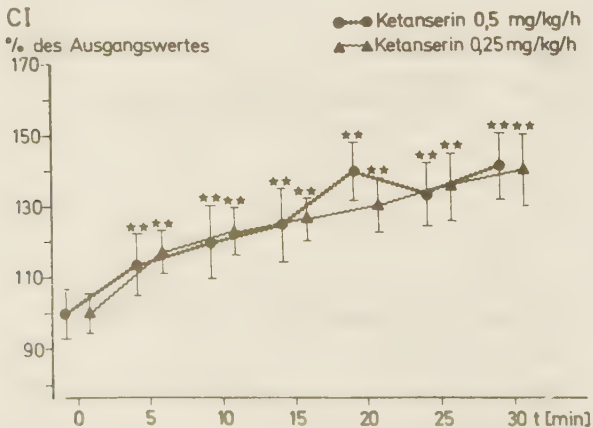


Abb. 19: Verlauf des cardiac index (CI) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

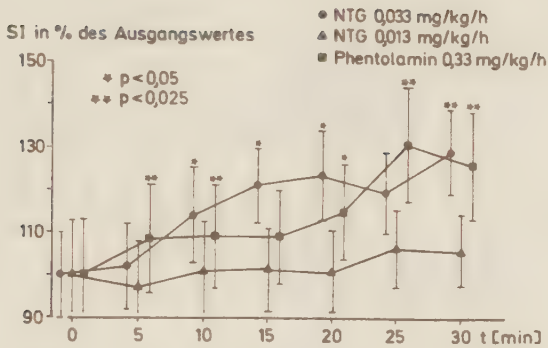


Abb. 20: Verlauf des systolic index (SI) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

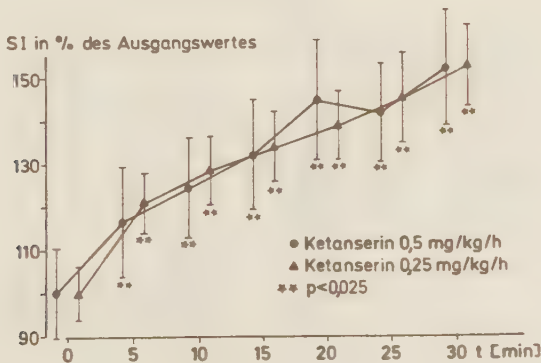


Abb. 21: Verlauf des systolic index (SI) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

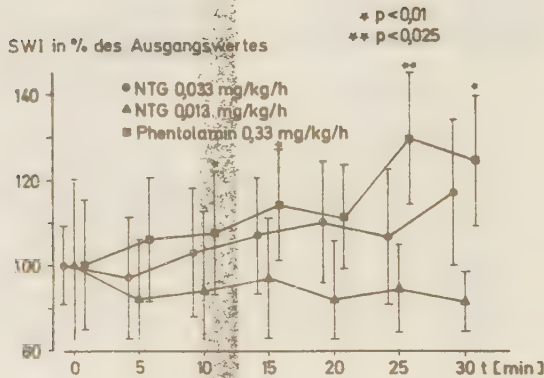


Abb. 22: Verlauf des stroke work index (SWI) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

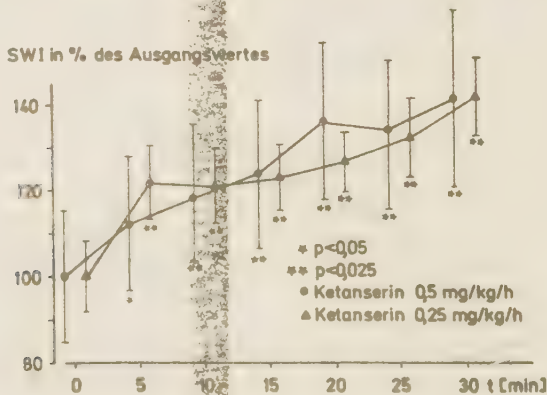


Abb. 23: Verlauf des stroke work index (SWI) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

3.5 Kreislaufwiderstände:

Nitroglyzerin mit 0,013 mg/kg/h infundiert, senkt den systematischen Gefäßwiderstand (SVR) nicht signifikant um gut 10 %, mit 0,033 mg/kg/h um etwas mehr als 30 %, hier ab 5 min signifikant, bei 30 min hochsignifikant (Abb. 24). Phentolamin führt nur zu einem 20 %-igen Abfall des SVR, aber die Ergebnisse sind alle hochsignifikant (Abb. 24). Ketanserin ergibt einen um etwa 30 % niedrigeren SVR, die geringere Dosis etwas weniger als 30 %, die höhere etwas mehr (Abb. 25). Alle Veränderungen sind hochsignifikant.

Im kleinen Kreislauf fanden sich folgende Veränderungen: Während der Applikation der kleineren Dosis Nitroglyzerin schwankte der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) sehr stark, lag aber zu jedem Meßzeitpunkt über dem Ausgangswert, sogar bis zu 30 %. Die hohe Dosis Nitroglyzerin hingegen läßt den PVR um bis zu 35 % abfallen (Abb. 26). Phentolamin ist wesentlich weniger stark wirksam, der pulmonale Widerstand konnte damit nur um etwa 10 % gesenkt werden (Abb. 26). Unter der geringeren Dosis Ketanserin verminderte sich der PVR um 17 %, unter der höheren um bis zu 32 % (Abb. 27).

3.6 Myokardialer Sauerstoffverbrauch:

Das rate pressure product (RPP) sank bei allen fünf Gruppen ab, am wenigsten unter Phentolamin, obwohl hier manchmal sogar hochsignifikant. Nitroglyzerin führt ab 15 min Versuchsdauer zu einem deutlicheren Absinken des RPP, wobei die niedrigere Dosis einen längeren und deutlicheren Effekt erkennen läßt als die höhere. Hier fällt das RPP zwar zunächst ebenso ab, aber nach 20 min steigt es wieder an (Abb. 28). Ketanserin vermindert das RPP in der Dosierung von 0,25 mg/kg/h auf unter 90 %, in der Dosierung von 0,5 mg/kg/h auf unter 80 % des Ausgangswertes (Abb. 29). Alle Ergebnisse sind statistisch signifikant. Der triple index wird durch die hohe Dosis Nitroglyzerin nur wenig vermindert. Phentolamin senkt diesen Parameter zwar nach 5 und 10 min auf unter 90 %, aber danach steigen die Werte wieder deutlich an. Den deutlichsten Effekt

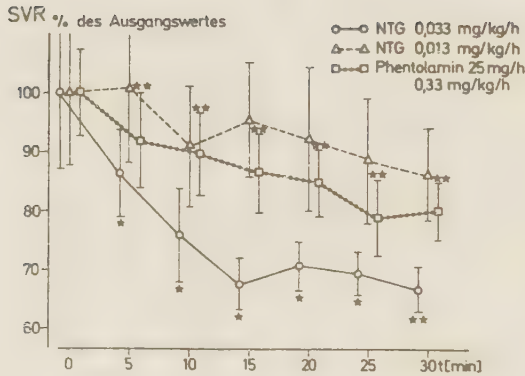


Abb. 24: Verlauf des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

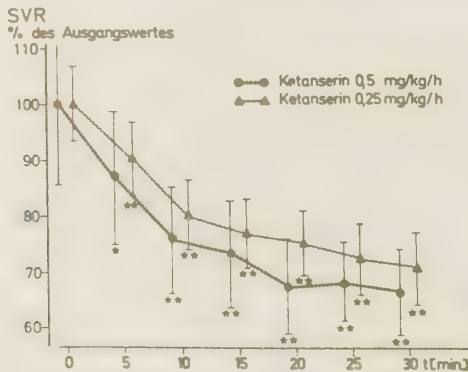


Abb. 25: Verlauf des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

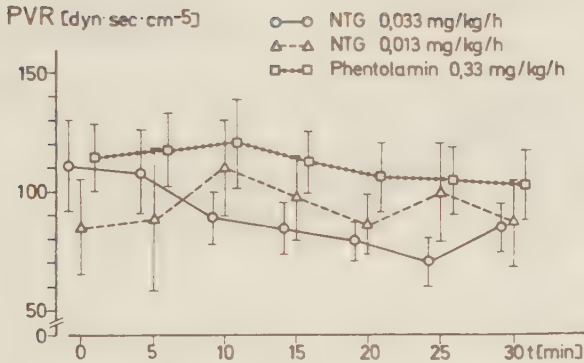


Abb. 26: Verlauf des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

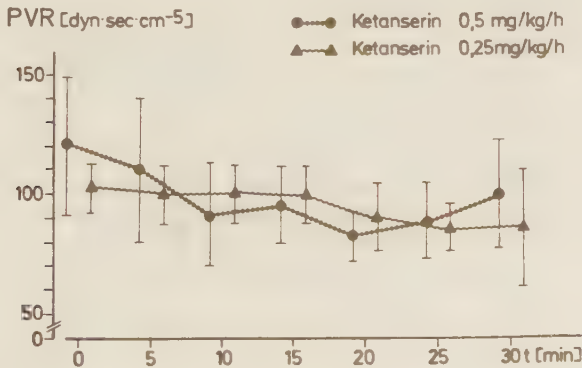


Abb. 27: Verlauf des pulmonaler Gefäßwiderstandes PVR während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

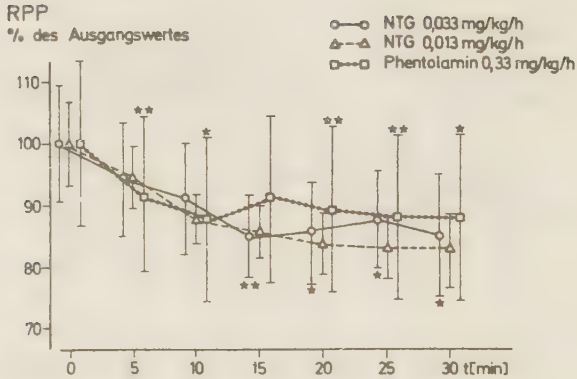


Abb. 28: Verlauf des rate pressure product (RPP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

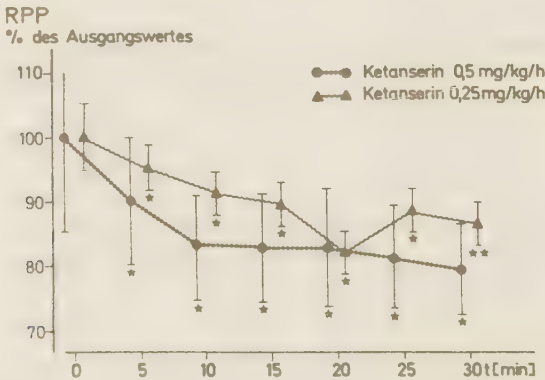


Abb. 29: Verlauf des rate pressure product (RPP) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

erzielt die niedrigere Dosis Nitroglyzerin, die den TI um bis zu 30 % vermindert (Abb. 30). Aber auch Ketanserin senkt den TI um 20 bzw. 25 %, wobei hier im Gegensatz zu Nitroglyzerin die höhere Dosis den stärkeren Effekt zeigt (Abb. 31).

3.7 Myokardfunktion:

Schließlich wurden Ventrikelfunktionskurven für die einzelnen Medikamente in den verschiedenen Dosierungen erstellt. Dazu wurden die CI-Werte gegen die zeitlich zugehörigen Widerstände im Systemkreislauf aufgetragen. Die Steilheit der entstehenden Kurven stellt ein Maß für die Verbesserung der Myokardfunktion unter dem jeweiligen Medikament dar.

Nur einen flachen Verlauf ergibt die Kurve für Nitroglyzerin mit 0,013 mg/kg/h Infusionsgeschwindigkeit. Steiler und annähernd identisch sind die Kurven für Nitroglyzerin mit 0,033 mg/kg/h und Phentolamin. Die größte Steigung weisen die Kurven für Ketanserin auf, besonders deutlich zu sehen bei der höheren Dosis (Abb. 32).

Desweiteren wurde der CI gegen die zeitlich korrelierenden Werte des PCWP, einem Parameter proportional zum Füllungsdruck des linken Ventrikels, aufgetragen. Für die geringere Dosis Nitroglyzerin ergibt sich dabei nur eine Punktwolke, in der kaum Tendenz zu höheren CI-Werten oder zu niedrigeren Wedgedrucken zu erkennen ist. Phentolamin führt zu einem Anstieg des CI, wobei gleichzeitig auch der Füllungsdruck leicht zunimmt. Nitroglyzerin mit 0,033 mg/kg/h erhöht den CI in ähnlichem Maße, aber der linksventrikuläre Füllungsdruck nimmt eher ab. Im Vergleich zu den Referenzsubstanzen weisen die Verlaufskurven für den CI unter Ketanserin bis auf einen Ausreißer keinen scharfen Knick auf und zeigen die weitaus größte Zunahme des CI bei praktisch unverändertem FCWP (Abb. 33).

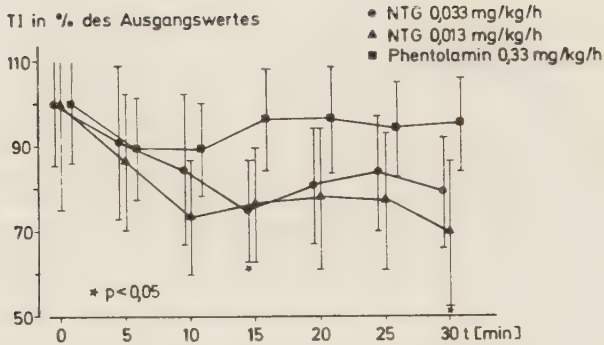


Abb. 30: Verlauf des triple index (TI) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Nitroglyzerin (NTG) und von Phentolamin über einen Zeitraum von 30 min.

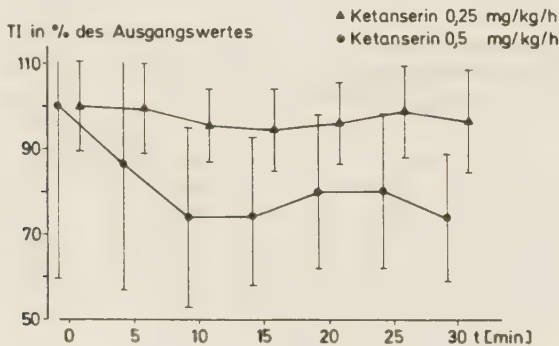


Abb. 31: Verlauf des triple index (TI) während kontinuierlicher Applikation von zwei verschiedenen Dosen Ketanserin über einen Zeitraum von 30 min.

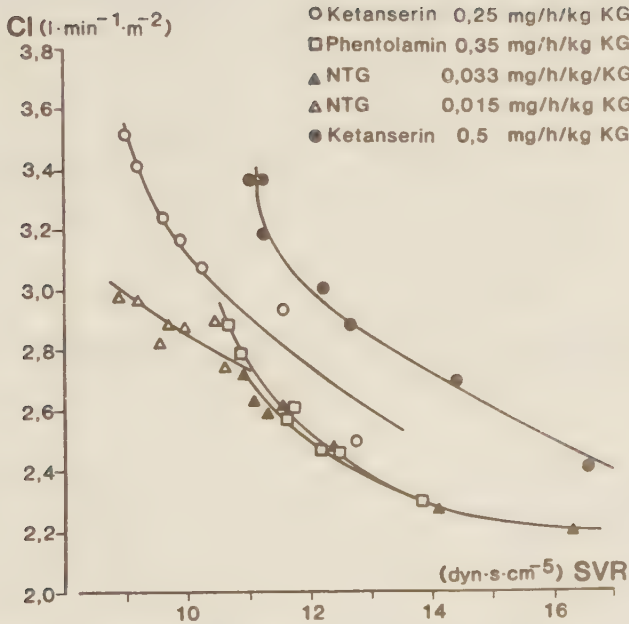


Abb. 32: Ventrikelfunktionskurven für zwei Dosierungen Nitroglycerin, für Phentolamin und für zwei Dosierungen Ketanserin. Die Auswurfleistung des Herzens (CI) wurde zum systemischen Gefäßwiderstand (SVR) in Beziehung gesetzt.

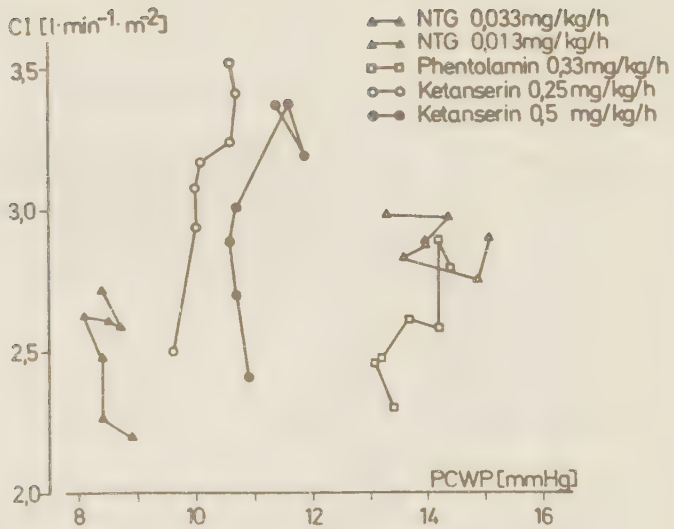


Abb. 33: Ventrikelfunktionskurven für zwei Dosierungen Nitroglyzerin (NTG), für Phentolamin und für zwei Dosierungen Ketanserin. Die Auswurfleistung des Herzens (CI) wurde zum pulmonalkapillären Wedgedruck, der proportional dem Füllungsdruck des linken Ventrikels ist, in Beziehung gesetzt.

3.8 Blutgasanalyse:

Unter Nitroglyzerin sinkt der arterielle Sauerstoffpartialdruck ab. Die höhere Dosis zeigt dabei auch die stärkere Wirkung. Nach Phentolamin wurden dieselben Werte bestimmt wie davor. Unter Ketanserin steigen die Partialdrucke für Sauerstoff an, v.a. unter der höheren Dosis (Abb. 34).

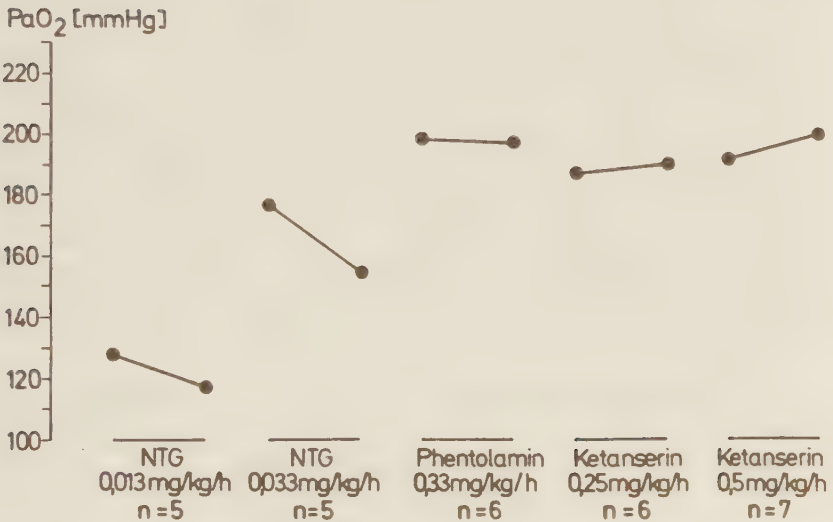


Abb. 34: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) vor und nach 30-minütiger Applikation von zwei Dosen Nitroglyzerin (NTG), von Phentolamin und zwei Dosen Ketanserin. n ist die Zahl der Patienten, bei denen die Wertepaare bestimmt wurden.

4 Diskussion

In dieser Untersuchung wurden vasodilatierende Effekte von Nitroglyzerin, Phentolamin und Ketanserin aufgezeigt und eine Steigerung der Inotropieparameter vorwiegend durch Ketanserin, aber auch durch Phentolamin und Nitroglyzerin dokumentiert.

Im folgenden sollen die einzelnen Wirkungen der drei Pharmaka untereinander und mit bereits bekannten Therapieprinzipien verglichen und kritisch bewertet werden.

4.1 **Wirkung der Nitroverbindungen:**

Die bekanntesten Vertreter der organischen Nitrate sind Nitroglyzerin und Isosorbiddinitrat. Ihre chemische Grundstruktur ist ein Ester der Salpetersäure mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen (Abb. 35). Sie erhöhen die intrazelluläre Konzentration des zyklischen Guanosinmonophosphates, das eine Relaxation der glatten Muskulatur bewirkt (387, 391, 569). Wahrscheinlich wird dies durch die intrazelluläre Bildung von S-Nitrosothiolen verursacht (66, 257, 297, 298, 363, 387, 466), welche das Enzym Guanylatzyklase stimulieren (340, 387). Ob die anorganische Verbindung Natriumnitroprussid (Abb. 35) ebenfalls S-Nitrosothiole bildet oder direkt auf die Guanylatzyklase einwirkt, ist nicht bekannt (387).

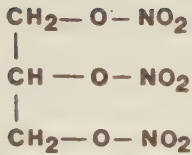
Andere Autoren diskutieren daneben einen Einfluß der Nitrate auf den Prostaglandinstoffwechsel. So soll durch Nitrokörper die Thromboxan A_2 -Synthese gehemmt werden (684). Durch einen Überlauseffekt werden dann die Vorstufen, die Prostaglandin-Endoperoxide, vermehrt in Prostazyklin, einen sehr potenten Vasodilator (221), umgewandelt (13, 406, 440, 568). In-vivo-Untersuchungen jüngerer Datums allerdings konnten keine erhöhte Prostazyklinsynthese nach der Gabe organischer Nitrate zeigen (222).

Wie schon in der Einleitung erwähnt, wirken Nitroglyzerin und Isosorbiddinitrat vorwiegend an postkapillären Kapazitätsgefäßen, d.h. sie sind hauptsächlich Venodilatoren und senken damit v.a. das Preload (323, 326, 382, 449). Ab einer gewissen Dosis Nitroglyzerin jedoch tritt zusätzlich eine Dilation der Arteriolen, also der Wider-

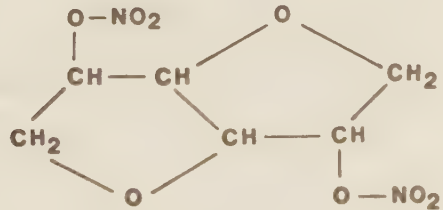
standsgefäße, auf (44, 342, 591). In diesem Bereich liegt auch die in der vorliegenden Arbeit verwendete höhere Dosis von Nitroglycerin.

Im Gegensatz dazu greift Natriumnitroprussid von vornherein sowohl an Kapazitäts- wie Widerstandsgefäßen an, senkt also das Pre- und Afterload (323, 326, 382, 403, 449). Um diesen Unterschied zu erklären, werden zusätzlich zur Stimulation der Guanylatzyklase weitere Wirkmechanismen, die bei den verschiedenen Medikamenten in unterschiedlichem Ausmaß vorhanden sein sollen, sowie eine differierende Pharmakodynamik herangezogen.

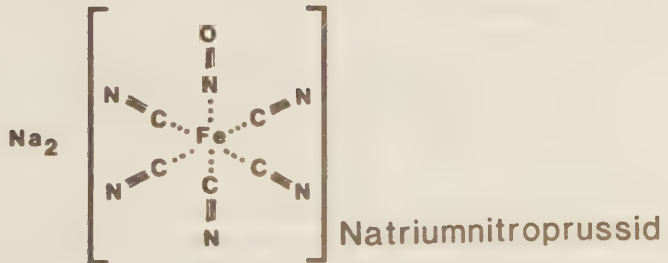
Für Nitroglycerin konnten Strauer (604 - 607) und Mathes (434, 435) eine positiv inotrope Wirkung nachweisen. Im Gegensatz zu Strauer hält aber Mathes diesen Effekt nur



Nitroglycerin



Isosorbiddinitrat



Tab. 5 Wirkung der Nitrate bei Myokardischämie

1. Indirekte Wirkung via systemischer Venodilation:

- Verminderter LVED Druck $\rightarrow$ verbesserter Fluß zu endokardnahen Myokardregionen.
- Vermindertes LVED Volumen $\rightarrow$ geringere Wandspannung (gemäß dem Laplace'schen Gesetz) $\rightarrow$ verminderter MVO_2 .
- Vermindertes cardiac output $\rightarrow$ geringerer Blutdruck $\rightarrow$ verminderter MVO_2 .

2. Indirekte Wirkung via systemischer arterieller Dilation:

- Erhöhte arterielle Compliance $\rightarrow$ geringerer systolischer Blutdruck (= geringeres Afterload) $\rightarrow$ verminderter MVO_2 .

3. Indirekte Wirkung via systemischer arteriolärer Dilation:

- Verminderter peripherer Widerstand $\rightarrow$ geringerer Blutdruck $\rightarrow$ verminderter MVO_2 .

4. Direkte Wirkung durch Dilation koronararterieller Leitungsgefäße:

- Beseitigung eines Gefäßspasmus
- Reduzierung des normalen Tonus in verengten Gefäßen
- Dilation von Kollateralen und deren Ursprungsgefäßen

LVED = linksventrikulär enddiastolisch

MVO_2 = myokardialer Sauerstoffverbrauch

(Nach 294)

für untergeordnet in seiner Bedeutung für die Therapie der koronaren Verschußkrankheit und der Myokardinsuffizienz.

Da die für die positiv inotrope Wirkung notwendige Konzentration im Blut über dem Bereich liegt, der mit therapeutischen Dosen erreicht wird, muß man die Auswirkungen der Nitroverbindungen auf die Herzdynamik als sekundären Effekt der Gefäßwirkung auffassen (384).

Eine klare Indikation für Nitroglyzerin und Isosorbiddinitrat ist die Myokardischämie bei Angina pectoris und Herzinfarkt (2, 28, 153, 217, 271, 293, 294, 323, 384, 564). Dabei ist für die durchblutungsverbessernde Wirkung nicht nur die Dilation der Koronararterien ausschlaggebend (46, 47, 132, 173, 209). Der Haupteffekt machen die Vor- und Nachlastsenkung aus, wodurch die Wandspannung des Ventrikels und infolge davon der Sauerstoffverbrauch des Myokards herabgesetzt wird (16, 217, 238, 291, 294, 385, 425, 507, 589).

Weiterhin wird durch den verringerten diastolischen intraventrikulären Druck, eine Folge der Vorlastsenkung, die Perfusion v.a. der subendokardialen Myokardbezirke verbessert (16, 55, 253, 271, 294, 374, 385, 507, 555). Es konnte gezeigt werden, daß Nitroglyzerin die Ausdehnung und den Schweregrad einer ischämischen Myokardläsion reduzieren kann (31, 68, 95, 117, 146, 190, 192, 223 - 225, 325, 349, 470, 585, 660). Ursache dafür ist wohl die Umverteilung des koronaren Blutflusses in die ischämischen Herzmuskelgebiete (46, 103, 105, 117, 272, 392, 510, 591, 667, 668). Die Pre- und Afterload-senkende Wirkung von Nitroglyzerin macht man sich routinemäßig in der Therapie von low-cardiac-output-Zuständen zunutze (68, 94, 108, 110, 136, 146, 190, 223, 224, 246, 267, 317, 323, 383, 403, 497, 509, 591, 599, 619, 660). Obwohl Natriumnitroprussid ebenfalls Vor- und Nachlast herabsetzt und deshalb für Indikationen wie Myokardischämie und Herzinsuffizienz ebenfalls geeignet zu sein schien (111, 112, 234, 301, 403, 419, 449, 450, 497, 508), kann es aus mehreren Gründen nur mit Vorbehalt empfohlen werden. Man fand, daß Natriumnitroprussid die Koronardurchblutung herabsetzt (324). Nitroglyzerin hingegen hält den koronaren Blutfluß konstant, einige Untersucher stellten sogar eine Steigerung desselben fest (55, 104, 139, 194, 210,

211, 275, 324, 331, 376, 424, 437). Während Nitroglyzerin v.a. größere Leitungsgefäße und kaum und nur vorübergehend die kleinen Widerstandsgefäße dilatiert (131, 203, 204, 423, 666), werden letztere durch Natriumnitroprussid gerade besonders erweitert (24, 449). Da aber die Shinkteren vor ischämischen Gebieten durch in dieser Region entstandene Mediatoren und Stoffwechselprodukte sowieso schon maximal weit gestellt sind, wird nur der Blutfluß in ausreichend versorgte Bezirke verstärkt und in den hypoxischen Muskel eher verringert werden. Nitroglyzerin hingegen verbessert den Zufluß über Kollateralen in das minderperfundierte Gebiet (37, 105, 132, 203, 132, 203, 211, 228, 271, 272, 332, 422, 457) und führt zu einer sog. Redistribution des Blutflusses in die ischämische Zone (37, 47, 446, 462, 475, 545). Franke konnte schließlich direkt nachweisen, daß Nitroprussid im Gegensatz zu Nitroglyzerin die Zahl der durchströmten nutritiven Kapillaren vermindert und zur Eröffnung von Shunts führt, die Arteriolen und Präkapillaren direkt mit den Venolen verbinden (248). Dies sind wahrscheinlich die Ursachen des von Becker 1978 vermuteten "coronary-steal-Phänomens" und der Tatsache, daß mit Natriumnitroprussid die Myokardischämie verstärkt und ausgedehnt werden kann (43, 105, 117, 189, 205, 226, 245, 268, 422, 585). In einer Doppelblind durchgeführten Placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit Myokardinfarkt und dadurch bedingter Linksherzinsuffizienz fand sich in der Frühphase sogar eine erhöhte Mortalität unter der Behandlung mit Nitroprussid (140).

Weitere Nachteile von Natriumnitroprussid sind eine rasche Tachyphylaxie und im Zuge der Dosissteigerung eine mögliche Zyanidvergiftung, da 1 mg Natriumnitroprussid ca. 0,44 mg CN^- -Ionen freisetzt (8, 167, 497, 505, 535, 599, 642). Auch eine direkte Toxizität der Substanz wird diskutiert (631). Nach Absetzen des Medikamentes kann es zu einem Reboundphänomen mit Anstieg von Füllungs- und Blutdruck kommen (143, 497, 500, 535). Auf die Möglichkeit, mit einer lang dauernden Therapie mit Nitroprussid eine Hypothyreose auszulösen, wiesen Nourok und Mitarbeiter hin (488). Für die praktische Anwendung von Bedeutung ist ferner, daß Natriumnitroprussid, wie übrigens auch Nifedipin, unter Licht instabil ist und mit speziellem

Infusionszubehör geschützt werden muß (44). Seinen Platz hat Nitroprussid sicherlich zusammen mit Nifedipin, Clonidin, Dihydralazin und Diazoxid in der Behandlung einer hypertonen Krise (97, 420, 497, 505, 531). Wegen ihrer kurzen Halbwertszeit eignen sich Nitroglyzerin und Natriumnitroprussid ausgezeichnet für die kontrollierte Hypotension (202, 361).

An Nebenwirkungen dieser Substanzklasse, die auch bei Nitroglyzerin auftreten, sind Kopfschmerzen, Schwindel und gastrointestinale Symptome bekannt. Die Gefahr einer bedrohlichen Hypotension ist besonders bei Hypovolämie gegeben. Außerdem muß man mit reaktiver Tachykardie und infolge dessen mit einem erhöhten myokardialen Sauerstoffverbrauch rechnen (105, 147, 153, 323, 591).

Ein weiteres Anwendungsgebiet für Nitroglyzerin ist die pulmonale Hypertension (153), da Nitroglyzerin Lungenarterien und -venen zu dilatieren vermag (352). In der Lungenstrombahn vergrößern jedoch alle Nitrate, insbesondere Nitroprussid, den intrapulmonalen Shunt, d.h. sie heben die hypoxische Gefäßkonstriktion in der Lunge gemäß dem Euler-Ljilestrand-Reflex (21, 52, 53, 175, 197, 218, 219) teilweise auf (14, 23, 51, 54, 84, 112, 150, 151, 307, 308, 322, 380, 458 - 460, 640, 658, 659).

Durch die Zumischung von weniger sauerstoffgesättigtem Blut aus minderbelüfteten Lungenarealen kann so die arterielle Sauerstoffspannung absinken (226, 381, 403, 458, 459, 522, 659) (siehe Kapitel 3.8!).

Größere Mengen Nitroglyzerin können v.a. bei Patienten mit Mangel an Methämoglobinreduktase oder mit der Hämoglobinvariante M zu meßbaren Spiegeln an Methämoglobin führen. Da Nitroglyzerin in vitro die mikrosomalen Oxidasen der Leber inhibiert, wird möglicherweise der Abbau einiger Narkotika verzögert (106, 153).

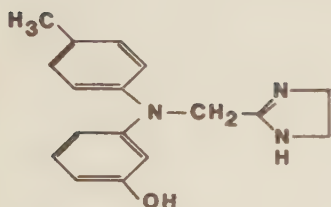
Ein allen Nitrokörpern anhängender Nachteil stellt die Toleranzentwicklung bei chronischer Anwendung dar (143, 153, 478, 561, 620). Allerdings ist dieses Thema Gegenstand heftiger Diskussionen (323), und einige Studien zeigten eine uneingeschränkte Wirkung von Nitraten selbst nach langdauernder Gabe (27, 165, 241).

4.2 Wirkung der Alpha-Rezeptorenblocker:

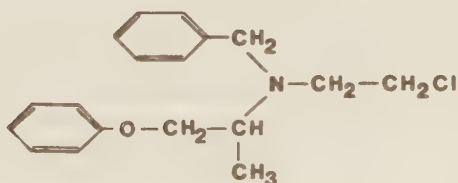
Entsprechend der hauptsächlichen Lokalisation der Alpha-Rezeptoren im Gefäßbett wirken Alpha-Rezeptorenblocker vornehmlich an arteriölen Widerstandsgefäßen. Sie senken also deutlich das Afterload und haben weniger einfluß auf die Füllungsdrucke des Herzens (600). Phentolamin, ein Imidazolatkömmeling, und Phenoxybenzamin, ein Haloalkyllderivat, das v.a. in den USA angewandt wurde, unterscheiden sich in der Hinsicht, daß die Rezeptorblockade von Phentolamin kompetitiv ist, d.h. reversibel, während Phenoxybenzamin den Rezeptor alkyliert und damit irreversibel schädigt. Beide Verbindungen blocken jeweils beide Subtypen des Alpha-Rezeptors, wenn auch Phenoxybenzamin den Alpha₁-Typ leicht bevorzugt (91, 149, 327, 398, 399, 497, 592, 594, 595, 673). Prazosin dagegen bindet hochselektiv nur an postsynaptische Alpha₁-Rezeptoren (33, 101, 166, 176, 285, 445, 592). Sein Anwendungsgebiet umfaßt neben der Herzinsuffizienz auch die Hypertonie (399, 469). Phentolamin und Phenoxybenzamin sind zusammen mit Beta-Blockern die Mittel erster Wahl zur prä- und intraoperativen Behandlung des Phäochromozytoms (40, 91). Alpha-Blocker werden auch bei vasospastischen Durchblutungsstörungen wie Migräne und Raynaud-Syndromen eingesetzt (120, 565, 646). Vor einigen Jahren war versucht worden, Phentolamin zur Senkung eines erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstandes anzuwenden (109, 279, 280, 282, 318, 447, 549, 616, 677). In kontrollierten Studien konnte jedoch kein eindeutiger Effekt des Phentolamin auf den pulmonaskulären Widerstand nachgewiesen werden.

Phentolamin besitzt neben seiner alpha-adrenolytischen Wirkung (116, 278) auch einen direkten dilatatorischen Effekt auf glatte Gefäßmuskulatur (116, 279, 616 - 618). Ein geringer beta-mimetischer Effekt wurde ebenfalls als Mitursache der Vasodilation diskutiert (281, 282). Phentolamin wurde anfänglich auch bei koronarer Herzerkrankung und beim Myokardinfarkt empfohlen. Man mußte aber feststellen, daß dieses Medikament bisweilen die Myokardischämie verstärkt. Ursache dafür dürfte sein, daß Phentolamin leicht beta-sympathomimetisch wirkt (281, 582, 681, 682) und in der Lage ist, Noradrenalin freizusetzen (38, 119, 143, 164, 282, 286, 497, 582). Dadurch erhöht

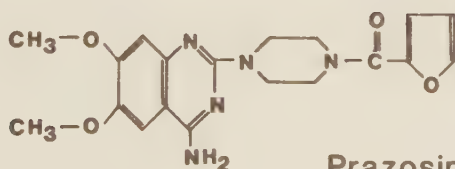
sich die Herzfrequenz (74, 116, 119, 287, 286, 318, 367, 368, 421, 461, 497, 567, 600, 608, 616 - 618), und die Kontraktilität des Myokard wird gesteigert (38, 119, 278, 382, 497), was beides zu einem vermehrten Sauerstoffverbrauch des Herzens führt (116, 136, 473, 532). Weitere unerwünschte Wirkungen der Substanz sind Diarrhö, gastro-intestinale Krämpfe, Übelkeit, verstopfte Nase, Schläfrigkeit und Nervosität (404, 447, 469, 497). Unter der Therapie sowohl von Phentolamin wie von Phenoxybenzamin können schwere orthostatische Hypotensionen auftreten



Phentolamin



Phenoxybenzamin



Prazosin

Abb. 36 Alpha-Rezeptorenblocker

(40, 378). Bei Prazosin ist neben ähnlichen Nebenwirkungen auf die sog. "first-dose-Synkope", auf Tachyphylaxie und auf Natrium- und Wasserretention zu achten (184, 284, 386, 469, 497, 599). Bei Patienten mit koronarer Ver-

schlußkrankheit sollte Prazosin genausowenig wie Phentolamin angewandt werden, da in einem solchen Fall wiederholt eine Verschlechterung der Symptome beobachtet wurde (26, 34, 284, 285, 500, 501, 548, 602).

4.3 Wirkung von Ketanserin

4.3.1 Serotonin und Kreislauf:

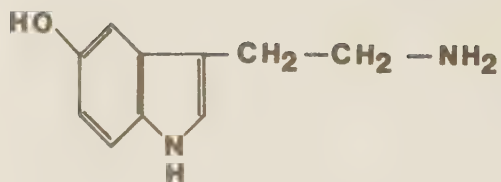
Seit im Jahre 1948 bei der Suche nach einer vasoaktiven Substanz zum ersten Mal Serotonin (Abb. 37), in der angloamerikanischen Literatur als 5-Hydroxytryptamin bezeichnet, isoliert werden konnte (535), beschäftigten sich eine Vielzahl von Untersuchern mit dessen hämodynamischen Wirkungen. Sie fanden dabei je nach Versuchstierspezies, nach anatomischer Herkunft des untersuchten Gefäßes, nach Präparation, Serotoninkonzentration und sympathischer Hintergrundaktivität sowohl vasokonstriktorische als auch vasodilatierende Eigenschaften (1, 6, 140, 141, 193, 303, 304, 328, 465, 471, 486, 489, 491, 494, 504, 527, 583, 588, 632, 633, 635, 637). Es stellte sich heraus, daß der Ort der Vasokonstriktion die großen Gefäße, der der Vasodilatation die kleinen Arterien oder Arteriolen ist (61, 62, 72, 316, 329, 442), wie bereits 1957 und 1959 von Haddy postuliert (303, 304).

In der Lungenstrombahn sind die Effekte von Serotonin berechenbarer. 5-Hydroxytryptamin führt hier zu Druck- und Widerstandserhöhung (148, 256, 346, 352, 401, 486, 506, 525, 539), indem es sowohl Arteriolen als auch Venolen konstringiert (30, 59, 85, 256, 263, 339, 347, 394, 539, 542, 552).

Bis heute ist man sich jedoch wenig im klaren über die physiologischen Funktionen von Serotonin bei gesunden Individuen, die Substanz scheint an der Kreislaufregulation kaum beteiligt zu sein. In der Pathophysiologie verschiedener Krankheitsbilder aber spielt 5-Hydroxytryptamin wohl eine wichtige Rolle (10, 42, 63, 300, 310, 337, 338, 394, 572, 573, 581, 632 - 635, 638, 671). So sind etwa atherosklerotische Gefäße, Gefäße mit lädierter Intima und solche aus hypertensiven oder älteren Individuen deutlich empfindlicher für den vasokonstriktorischen Ef-

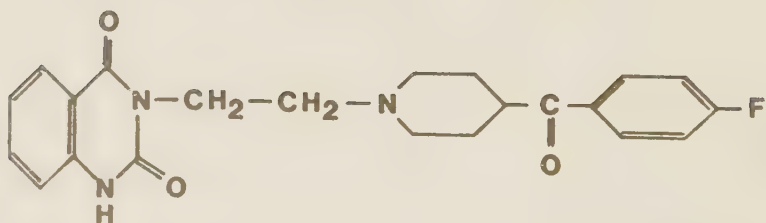
fekt von 5-Hydroxytryptamin als gesunde Gefäße (61, 133, 140, 155, 157, 175, 199, 292, 312, 316, 319, 444, 476, 632, 675, 676). Dies gilt auch für Koronararterien (358). Der Metabolismus des Amins läuft bei Hypertension verlangsamt ab (547). Bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck ist die Aufnahme von Serotonin in Thrombozyten verzögert, während die Plättchenaggregation, bei der beträchtliche Mengen des Mediators freigesetzt werden, beschleunigt ist (7, 58, 439, 580, 632, 635, 680). Bei hypertensiven Versuchstieren fand sich darüber hinaus die vasodilatierende Wirkung von Serotonin abgeschwächt (638). Erst kürzlich zeigten De Cree und Mitarbeiter, daß bei 40 % der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen die Thrombozyten auf Serotonin mit einer irreversiblen biphasischen Aggregation reagieren (159), während normalerweise das Amin nur eine reversible monophasische Zusammenballung verursacht (43, 70). Akut wird eine Hyperreaktivität von Gefäßen gegenüber der konstringierenden Wirkung von Serotonin durch Kühlung und Hypoxie verursacht (493, 494), was besonders für die Angina pectoris und Raynaud-Syndrome von Bedeutung ist. Arneklo-Nobin und Mitarbeiter fanden außerdem erhöhte Serotoninspiegel bei Patienten mit Raynaud-Syndromen (25).

Beim septischen Schock, bei der Lungenembolie und beim akuten Atemnotsyndrom oder Lungenversagen (ARDS) ist 5-Hydroxytryptamin an der Ausbildung der pulmonalen Hypertension beteiligt (80, 302, 309, 337, 338, 468, 546, 581, 621, 662). Außerdem potenziert 5-Hydroxytryptamin die Wirkung anderer gefäßverengender Substanzen wie Noradrenalin, Histamin, Angiotensin II und Prostaglandin F_2 -alpha (57, 107, 310, 336, 346, 397, 489 - 491, 571, 665). Im Anschluß an koronarchirurgische Eingriffe ist in der postoperativen Phase die Hypertension ein relativ häufiges Ereignis (195, 196, 544, 596). Unter den Faktoren, die als Ursache dafür diskutiert werden, befindet sich auch Serotonin (250, 538, 596). Möglicherweise spielt 5-Hydroxytryptamin auch für die Inotropie des insuffizienten Herzens eine Rolle (587).



Serotonin

Abb. 37 Serotonin



Ketanserin

Abb. 38 Ketanserin

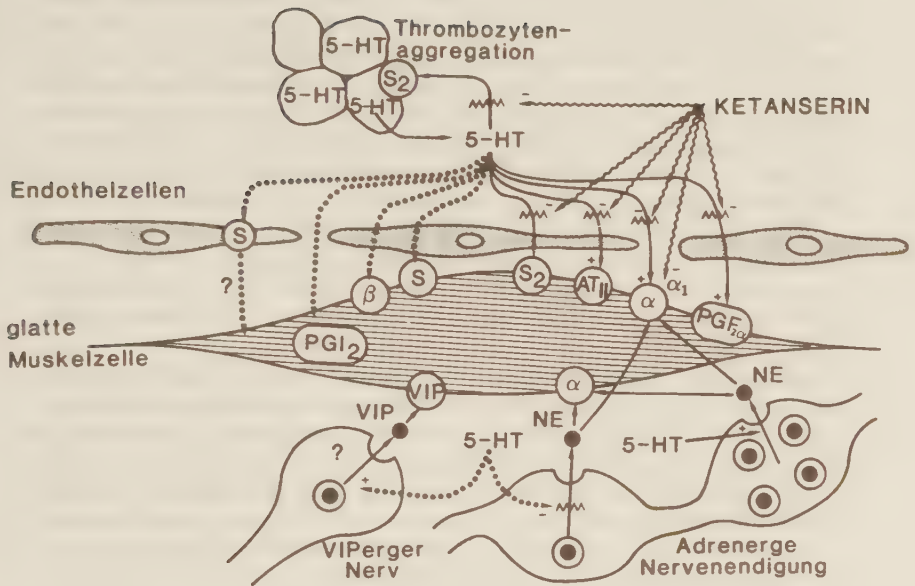


Abb. 39 Wirkungen von Serotonin und Ketanserin auf die Wand der Blutgefäße:

-➡ bewirkt Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur
- ➡ bewirkt Konstriktion der glatten Gefäßmuskulatur
-+
————+ verstärkt Wirkung eines anderen Mediators
--
————- vermindert Freisetzung eines anderen Mediators
- ~~~~~➡ Blockade durch Ketanserin

(Abgeändert und ergänzt nach 634)

4.3.2 Serotoninrezeptoren:

Über die Rezeptoren, die die Wirkung von Serotonin vermitteln, besteht noch keine endgültige Klarheit. Im Jahre 1957 postulierten Gaddum und Picarelli erstmals zwei verschiedene Rezeptoren am Ileum des Meerschweinchens. Die Autoren nannten sie M- und D-Rezeptoren nach der Anfangsbuchstaben der Substanzen Dibenzylin und Methadon, durch die der jeweilige Rezeptortyp blockiert werden konnte (255). Allerdings genügen die Bindungsstellen nicht den pharmakologischen Merkmalen, die heute zur Charakterisierung eines Rezeptors gefordert werden, da die zur Differenzierung verwendeten Stoffe nicht spezifisch genug sind und darüber hinaus auch einige andere Rezeptoren besetzen.

Bei Untersuchungen im Laufe der darauffolgenden Jahre zeigte sich, daß Serotoninrezeptoren an einigen Gefäßpräparationen die gleichen pharmakologischen Eigenschaften aufwiesen wie der D-Rezeptor im Gastrointestinaltrakt (17, 41, 170, 178, 255, 276). Die Arbeitsgruppe um Apperley und Feniuk postulierte 1977 zwei Typen von 5-Hydroxytryptaminrezeptoren an den Blutgefäßen des Hundes. Einer davon zeigte wiederum die Charakteristika des D-Rezeptors, eine ähnliche Entsprechung des anderen Typs mit dem M-Rezeptor ließ sich nicht feststellen (18, 19, 212).

Bei Untersuchungen über die Wirkungsweise von Neuroleptika fiel auf, daß dabei auch serotonerge Rezeptoren involviert waren (50, 410). Peroutka und Snyder fanden kurz darauf an Membranpräparationen aus Rattengehirnen zwei distinkte Bindungsstellen für Serotonin (512). Die eine wird spezifisch von Serotonin und anderen Serotoninagonisten der Indolgruppe besetzt und wurde als 5-HT₁- oder S₁-Rezeptor bezeichnet. Zu der anderen Bindungsstelle zeigen Serotoninantagonisten, z.B. Spiperone, hohe Affinität, sie wurde 5-HT₂- oder S₂-Rezeptor genannt (50, 410, 411, 512, 513). Bei Bindungsstudien wurde gefunden, daß diese beiden Rezeptoren sowohl vom M- wie auch vom D-Rezeptor verschieden sind (411, 413). Cohen und Mitarbeiter zeigten 1981, daß an Gefäßen die Kontraktion auf Serotonin durch einen Rezeptor vermittelt wird, der dem 5-HT₂-Typ im Zentralnervensystem entspricht (130). Seitdem konnte dieser Rezeptor noch für eine Reihe weiterer Wir-

kungen von Serotonin verantwortlich gemacht werden. Er findet sich auf Thrombozyten verschiedener Tierarten und des Menschen und vermittelt die serotonininduzierte Plättchenaggregation (81, 121, 122, 124 - 126, 414, 492, 524). Auch die Verstärkung der Reaktion auf andere Vaso-konstriktoren und Plättchen aggregierende Mediatoren durch Serotonin läuft über die Aktivierung von 5-HT₂-Rezeptoren, ebenso die serotoninbedingte Konstriktion der Trachealmuskulatur (121, 124, 346, 490, 492). Dieser Rezeptor ist hingegen am gefäßerweiternden Effekt von 5-Hydroxytryptamin und an der stimulierenden Wirkung auf die glatte Muskulatur des Gastrointestinaltraktes (492) nicht beteiligt.

Die einzige bisher bekannte Wirkung, die möglicherweise von 5-HT₁-Rezeptoren vermittelt wird, ist die präsynaptische Hemmung der Noradrenalin ausschüttung aus sympathischen Nervenendigungen (188, 492). Peroutka und Mitarbeiter sind außerdem der Ansicht, daß die Kontraktion, die Serotonin an der A. basilaris des Hundes hervorruft, von 5-HT₁-Rezeptoren abhängt (514). Von Nueten bestreitet dies jedoch und schreibt auch diesen Effekt dem 5-HT₂-Rezeptor zu (492). Während Peroutka 5-HT₁-Rezeptoren für einen weiteren Subtyp neben dem 5-HT₂-Rezeptor hält, dessen Stimulation eine Gefäßkonstriktion bewirkt (515), vermuten andere Autoren, daß die Vasodilation eine Wirkung von mit Agonisten besetzter 5-HT₁-Rezeptoren sei (329, 356, 492, 627). Wahrscheinlich stellen die 5-HT₁-Rezeptoren jedoch eine heterogene Gruppe dar, die verschiedene Wirkungen mediiert (188, 474, 479, 511).

Cocks und Angus fanden 1983 einen Serotoninrezeptor an Endothelzellen, durch dessen Aktivierung es zur Erschlaffung der darunterliegenden glatten Gefäßmuskulatur kommt (128). Die Subklasse dieses Rezeptors ist bisher unklar, vielleicht handelt es sich um den 5-HT₁-Typ (639), auf keinen Fall aber um einen 5-HT₂-, D- oder M-Rezeptor (134, 313, 471). Myers wies auf die Möglichkeit hin, daß Serotonin eine Erschlaffung der Gefäßmuskulatur nicht nur über serotonerge, sondern auch über beta-adrenerge Rezeptoren vermitteln könnte (471).

4.3.3 Eigenschaften von Ketanserin:

Unter der nicht geringen Zahl von Antagonisten an Serotoninrezeptoren befand sich bis vor kurzem keiner, der von einer agonistischen Komponente frei gewesen wäre. Wegen der unübersichtlichen Wirkung der Substanzen und den zentralen Nebenwirkungen kam auch keine davon als klinisch einsetzbares Pharmakon über das Versuchsstadium hinaus (632). Der erste reine Serotoninantagonist steht erst seit wenigen Jahren in der Verbindung Ketanserin zur Verfügung (411, 489, 490, 633, Abb. 38). Im Rezeptorenmodell nach Peroutka und Snyder zeigt Ketanserin ausschließlich Affinität zu 5-HT_2 -Rezeptoren, an 5-HT_1 -Bindungsstellen erfolgt dagegen keine Bindung (411, 412, 489). Funktionell gesehen hemmt Ketanserin nur die konstringierende Wirkung von Serotonin auf die Gefäßmuskulatur, nicht aber die dilatierende (442, 489, 632). Letztere wird durch die Blockade der 5-HT_2 -Rezeptoren, die die Gefäßkonstriktion vermitteln, sogar erst demaskiert (128, 489, 491, 636). Somit ist Ketanserin der Gruppe der Vasodilatoren zuzurechnen.

Ketanserin weist außerdem merkliche Affinität zu Alpha_1 - und H_1 -Rezeptoren auf (79, 411). Da die Bindungskonstanten für diese beiden Rezeptoren nur um den Faktor 5 höher liegen als für 5-HT_2 -Rezeptoren, muß man bei hämodynamisch wirksamen Dosen zumindest mit einer teilweisen Besetzung von Alpha_1 - und H_1 -Rezeptoren und einer entsprechenden Beteiligung der Blockade dieser Rezeptoren an den Effekten rechnen.

Millar und Mitarbeiter konnten zeigen, daß Ketanserin die Wirkung von Serotonin auch am glatten Muskel des Rattenuterus kompetitiv antagonisiert, wo sich hauptsächlich eine Rezeptorpopulation vom D-Typ findet. Die Autoren vermuten deshalb, ebenso wie Williams und Bradley, daß Ketanserin auch als D-Rezeptorblocker wirkt (448, 663).

In sehr hohen Konzentrationen bindet Ketanserin auch an Dopaminrezeptoren, die Bindungskonstante hierfür ist jedoch etwa hundertmal höher als für 5-HT_2 -Rezeptoren (411). Ein pharmakologischer Einfluß über dopaminerge Mechanismen erscheint im klinischen Einsatzbereich deshalb

unwahrscheinlich. Keinerlei Affinität besteht zu Alpha₂-, Beta-, Azetylcholin-, Morphin- und Gamma-Aminobuttersäurerezeptoren (411).

Die meisten Erfahrungen in der klinischen Anwendung von Ketanserin liegen derzeit bei der Behandlung der Hypertonie vor (11, 12, 157, 181, 199, 215, 313, 314, 402, 467, 518, 536, 557, 593, 645, 655, 669, 670, Tab. 6). Auch bei postoperativem Bluthochdruck im Anschluß an kardiochirurgische Eingriffe wurde das Pharmakon mit Erfolg angewendet (596). Bemerkenswerterweise kann man mit Ketanserin den Blutdruck nicht oder nur unwesentlich unter den Normalwert senken. Bei normotonen Probanden hat die Substanz keinen oder nur einen minimalen blutdrucksenkenden Effekt (5, 171, 371, 636, 679), und auch bei Hypertonikern sind bei guter antihypertensiver Wirkung hypotensive Reaktionen sehr selten (12, 157). Im Gegensatz zu vielen anderen Antihypertonika und Vasodilatoren wurde unter Ketanserinentherapie beim Menschen keine Zunahme, eher sogar ein Absinken der Herzfrequenz beobachtet (11, 64, 86, 156, 157, 172, 215, 314, 402, 453, 467, 496, 518, 557, 596, 645, 669, 670, 679, 683). Auch eine Toleranzentwicklung wurde bislang nicht beobachtet (12).

Das neue Medikament wird mit gutem Erfolg außerdem bei vaskulären Verschußkrankheiten wie Claudicatio intermitens und Raynaud-Syndromen verwendet (158, 161, 329, 482, 543, 572, 573, 603). Verschiedene Studien konnten belegen, daß Ketanserin die Fließeigenschaften des Blutes, die bei diesen Krankheitsbildern negativ verändert sind, zu verbessern vermag (123, 160, 648, 683). Mit positiven Resultaten wurde Ketanserin auch schon bei Herzinsuffizienz und bei septischen Krankheitsbildern eingesetzt (64, 65, 172, 443, 453). Desweiteren verabreichte man den Serotoninantagonisten bei Migräne, beim Carcinoid-Syndrom, bei Urtikaria und sogar als Psychopharmakon bei Angst- und Spannungszuständen (252, 371).

Absolute Kontraindikationen für Ketanserin sind nicht bekannt. Obwohl tierexperimentelle Untersuchungen keinen teratogenen Effekt erkennen ließen, sollte man mit einem neuen Pharmakon während der Gravidität sehr zurückhaltend sein, bis die Unbedenklichkeit seiner Anwendung bei Schwangeren tatsächlich erwiesen ist.

Bei Hunden konnte festgestellt werden, daß die Konzentration des Serotoninantagonisten in der Muttermilch zweibis dreimal höher ist als im Plasma. Deshalb sollten mit Ketanserlin behandelte Frauen vorsichtshalber nicht stillen. Mutagenität oder Carcinogenität wurden für Ketanserlin ebenfalls nicht gefunden (371).

Tab. 6 Therapeutische Anwendungsmöglichkeiten von Ketanserlin:

Hypertonus im großen Kreislauf
 im kleinen Kreislauf
Herzinsuffizienz
Sepsis
Arterielle Verschußkrankheit
Raynaud-Syndrome
Migräne
Carcinoid-Syndrom
Urtikaria
Angst- und Spannungszustände

Ketanserlin hat beim Menschen eine Halbwertszeit von $15,6 \pm 6,2$ h. Sein Verteilungsvolumen beträgt $8,6 \pm 3,1$ l/kg Körpergewicht. Im Blut ist Ketanserlin zum größten Teil gebunden, hauptsächlich an Albumin. Die freie Fraktion im Plasma beträgt ca. 10 % (12, 371).

Die Verstoffwechselung von Ketanserlin erfolgt in der Leber. Beim Menschen sind die Hauptabbauege die Reduktion der Ketogruppe und die oxidative N-Dealkylation im Piperidin-Stickstoff. Weitere Möglichkeiten des Metabolismus sind die aromatische Hydroxylation des Quinazolinringes und die Bildung von Glukuronidäthern (371, Abb. 40). Aus Tierexperimenten ist bekannt, daß Ketanserlin und seine Metabolite einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen. Die dabei entstehenden Stoffwechselprodukte tragen nicht zur Wirkung der Grundsubstanz bei. Wie bei allen in der Leber abgebauten Substanzen tritt auch bei Ketanserlin nach oraler Verabreichung ein first-pass-Effekt auf, wobei nur ca. 50 % der oralen Dosis in den Systemkreislauf

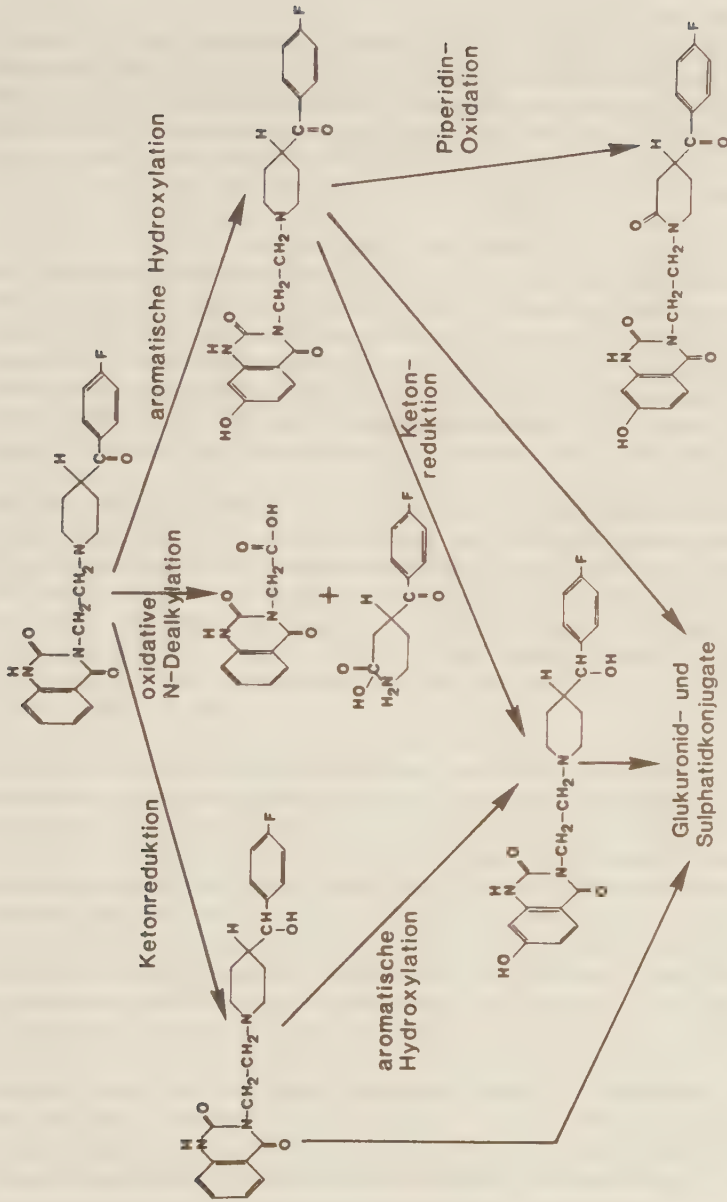


Abb. 40: Metabolismus von Ketanserine (nach 371)

gelangen (371).

Die Ausscheidung der Stoffwechselprodukte erfolgt beim Menschen zu etwa 2/3 über den Urin, zu 1/3 über die Faeces. Die Anwendung bei Nierenschädigung scheint trotzdem problemlos möglich zu sein. Ein Vergleich der Plasmaspiegel von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit denen von gesunden Probanden ergab keinen signifikanten Unterschied (12, 371).

Obwohl bislang unter Medikation mit Ketanserlin keine Reaktionen von Seiten der Leber beschrieben wurden, sind solche natürlich bei einem in diesem Organ metabolisierten Stoff prinzipiell möglich. Daher ist damit zu rechnen, daß bei Patienten mit stark vorgeschädigter Leber der Abbau von Ketanserlin eventuell verlangsamt abläuft und seine Wirkung deshalb prolongiert ist. Dies scheint jedoch wegen der seltenen und harmlosen Nebenwirkungen ungefährlich.

Eine Enzyminduktion wird durch Ketanserlin nicht hervorgerufen. Außerdem ist zu berücksichtigen, daß die Substanz wegen der Blockade thrombozytärer 5-HT₂-Rezeptoren die Blutungszeit signifikant verlängert (371).

Im Liquor läßt sich Ketanserlin nur in geringen Konzentrationen nachweisen. Dies spricht dafür, daß es die Blut-Hirn-Schranke nur in sehr beschränktem Maße durchdringen kann.

Die Nebenwirkungen von Ketanserlin dürften harmlos sein, ernstere Komplikationen sind äußerst selten. Es ist bekannt, daß es Schläfrigkeit und bei oraler Applikation gastrointestinale Beschwerden verursachen kann. Hypotensionen können bei parenteraler Gabe bei hypovolämischen Patienten auftreten. Sie sind gewöhnlich spontan reversibel oder können mit Volumensubstitution aufgefangen werden. Sehr seltene unerwünschte Effekte sind allergische Reaktionen, visuelle Phänomene und eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG, die aber ohne physiologische Signifikanz ist (12, 371).

An Interaktionen mit anderen Medikamenten sind folgende bekannt: Diflunisal, ein nicht-steroidales Antiflogistikum, und der Alpha₁-Antagonist Prazosin schwächen den antihypertensiven Effekt von Ketanserlin ab. Bei Diabetikern ist manchmal der Bedarf an Antidiabetika unter Ke-

tanserin vermindert (12, 371). Engmaschige Blutzuckerkontrollen sind deswegen bei Diabetikern bei Beginn einer Therapie mit Ketanserin indiziert. Beta-Blocker verstärken den blutdrucksenkenden Effekt und die Verlangsamung des Herzschlages nach Ketanserin (315, 669).

4.4 Drucke im Systemkreislauf:

Betrachtet man die Entwicklung des mittleren arteriellen Blutdruckes während der Applikation der in dieser Studie untersuchten Medikamente und Dosierungen, so fällt auf, daß Nitroglyzerin bei einer Dosis von 0,033 mg/kg/h zu einem ausgeprägten Abfall führt, während der MAP sich unter Phentolamin nicht, unter Ketanserin nur geringfügig ändert. Aus der Literatur ist bekannt, daß Nitroglyzerin bei Hypovolämie oder bei höherer Dosis den damit behandelten Patienten durch eine Hypotension gefährden kann. Besonders ungünstig kann sich dies bei Patienten mit atherosklerotisch veränderten koronaren und zerebralen Gefäßen auswirken, da hier der Perfusionsdruck unter den für die Versorgung poststenotischer Gebiete notwendigen Wert abfallen kann (153, 384, 591). Auch für Phentolamin ist ein solches Absinken des Blutdruckes auf bedenkliche Werte beschrieben (565). Bei den hier gezeigten Messungen konnte dies nicht nachvollzogen werden, da nur eine Dosis Phentolamin getestet wurde und deshalb eine Abhängigkeit des blutdrucksenkenden Effekts von der Infusionsrate wie bei Nitroglyzerin nicht gezeigt werden konnte. Ketanserin zeichnet sich nach den bisherigen Erfahrungen dadurch aus, daß Hypotensionen selbst bei höheren Dosierungen nur eine sehr seltene Komplikation darstellen (5, 12, 171, 371, 636, 679). Während die Infusion von 0,5 mg/kg/h Ketanserin bereits 5 min eher auf den Blutdruck wirkt als 0,25 mg/kg/h, führen beide Dosierungen bei MAP und DAP zu einem jeweils gleich großen maximalen Abfall. Wegen dieses Sättigungseffektes ist wohl auch bei noch höheren Dosen nicht mit einer vermehrten Gefahr der Hypotensionen zu rechnen. In Übereinstimmung damit stehen auch Studien mit Ketanserin bei hypertensiven Patienten, die eine maximal wirksame Dosis erhielten, bei denen eine Dosissteigerung jedoch kaum eine weitere Senkung des Blut-

druckes bewirkte (645). Bemerkenswert sind außerdem verschiedene Untersuchungen, die zeigen, daß Ketanserin bei gesunden Probanden zu keiner oder kaum einer Senkung des Blutdruckes führt (5, 171, 317, 636, 679) und bei Hypertonikern zwar zuverlässig den erhöhten Druck senkt, jedoch ohne orthostatische Hypotensionen hervorzurufen (12, 157). Ketanserin ist folglich in bezug auf die Komplikation Hypotension ein relativ sicheres Medikament.

Diskutiert man den Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Ketanserin, muß man sowohl seinen 5-HT₂-Antagonismus als auch seine Alpha₁-Blockade mit einbeziehen. Versuche mit isolierten Gefäßwandstreifen haben gezeigt, daß Ketanserin einerseits die Vasokonstriktion durch Serotonin allein, andererseits auch die durch Serotonin verstärkte Antwort auf andere Vasokonstriktoren hemmen kann (320, 344, 346, 442, 490, 491, 494). Beim Hypertonus gibt es darüber hinaus eine Reihe weiterer Fakten, die die Anwendung von Serotoninantagonisten sinnvoll erscheinen lassen. Bei Individuen mit erhöhtem Blutdruck reagieren die Gefäße empfindlicher auf Serotonin (140, 155, 157, 159, 175, 199, 292, 312, 632). Die Tachyphylaxie des vasokonstriktorischen Effekts von 5-Hydroxytryptamin ist bei hypertensiven Ratten verzögert (444). Ebenso ist bei diesen Tieren die Fähigkeit der Lunge und der Thrombozyten, Serotonin über einen aktiven Prozess aus dem Blut aufzunehmen, vermindert. Dagegen läuft die Plättchenaggregation, bei der, wie bereits dargelegt, Serotonin freigesetzt wird, beschleunigt ab (7, 58, 439, 580, 632, 633, 635, 680). Die in dieser und anderen Studien angewandten Dosen von Ketanserin reichen bei der bekannten Bindungskonstante aber auch aus, um Alpha₁-Rezeptoren zu besetzen (411) und durch deren Blockade einen Effekt zu erzielen (354 - 357). Es ist auffällig, daß neuere 5-HT₂-Antagonisten, die im Gegensatz zu Ketanserin keine Affinität zu Alpha₁-Rezeptoren aufweisen, bei Versuchstieren keinerlei Wirkung auf den Blutdruck zeigten (233, 345, 356). Desweiteren vermindert bei Ratten und Schafen der Alpha₁-Blocker Prazosin den Blutdruck im Anschluß an eine mit Ketanserin induzierte Senkung nicht weiter (427, 480) und vermindert den hypotensiven Effekt von Ketanserin (354). Umgekehrt vermag jedoch 5-HT₂-Blockade die hypotensive Reaktion auf Alpha₁-Blockade zu potenzieren

(283). Verschiedene Autoren folgern aus diesen Ergebnissen, daß für den blutdrucksenkenden Effekt von Ketanserin sowohl die 5-HT₂- als auch die Alpha₁-Blockade verantwortlich ist (40, 296). Manche Untersucher schreiben diese Wirkung ausschließlich dem Alpha₁-Antagonismus zu (201, 354, 355, 427, 428, 536). Da jedoch Ketanserin den Blutdruck auch bei nicht funktionsfähigem sympathischer System senkt, wird diese Theorie für unwahrscheinlich gehalten (656, 671). Erst in der letzten Zeit zeigten eine Reihe weiterer Studien einen blutdrucksenkenden Effekt von Ketanserin, der nicht mit der Alpha₁-Blockade allein erklärbar ist (39, 467, 519, 520, 638). Millar und Williams stellen schließlich die Möglichkeit zur Diskussion, daß eine Blockade von D-Rezeptoren an der hypotensiven Wirkung von Ketanserin beteiligt sein könnte (448, 663).

Bei der Durchsicht der betreffenden Literatur fällt auf, daß bei der hypertensiven Ratte die Ergebnisse für einen Alpha₁-Antagonismus von Ketanserin sprechen, während sie beim Menschen eher in Richtung 5-HT₂-Blockade weisen. Es ist durchaus damit zu rechnen, daß Ketanserin seinen hypotensiven Effekt in verschiedenen Spezies durch einen unterschiedlichen Mechanismus hervorruft.

Im Gegensatz zu MAP und DAP hat beim SAP in dieser Studie die höhere Ketanserindosis einen größeren Effekt. Dies mag eine Wirkung an Alpha₁-Rezeptoren sein, die vornehmlich an präkapillären Sphinkteren lokalisiert sind. Bei höherer Serumkonzentration von Ketanserin könnten diese in verstärktem Maße blockiert werden und so zu den erniedrigten systolischen Druckwerten führen.

Serotonin konstringiert auf der arteriellen Seite des Gefäßbettes nur die größeren Leitungsgefäße (61, 62, 72, 316, 329, 442), so daß Ketanserin auch nur hier antagonistisch und damit vasodilatatorisch wirksam werden kann. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, daß Ketanserin zu einer geringeren Blutdrucksenkung führt als Nitroglyzerin, welches eine Relaxation der glatten Muskulatur jedweder Herkunft, also auch der arteriellen Widerstandsgefäße bewirkt. Sicher aber trägt die im Vergleich mit Nitroglyzerin größere Steigerung des CI unter Ketanserin dazu bei, den Blutdruck trotz der etwa gleichen Senkung des Widerstandes im Systemkreislauf weniger absinken zu

lassen. Phentolamin wirkt als Alpha-Blocker an den Alpha-Adrenozeptoren der Arteriolen (116, 278), setzt aber auch durch seinen direkten Angriff an der glatten Muskulatur den Tonus in den übrigen Gefäßregionen herab (116, 279, 616 - 618). Daß der MAP unter Phentolamin auf gleichem Niveau bleibt (ebenso bei 278 und 382), könnte man damit erklären, daß auch hier die Widerstandssenkung im großen Kreislauf, die geringer ausfällt als unter Nitroglyzerin oder Ketanserin, durch das Ansteigen des HMV vollständig ausgeglichen wird (382). Der SAP sinkt unter Phentolamin in den ersten 10 min vorübergehend ab, da das HMV wahrscheinlich noch nicht genügend gesteigert ist, um die Abnahme des Gefäßwiderstandes zu kompensieren.

4.5 Drucke im Pulmonalkreislauf und rechtsatrialer Druck:

Im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Untersucher kam es während der Anwendung von Nitroglyzerin und Ketanserin zu keinem Abfall der pulmonalarteriellen Drucke, des pulmonalarteriellen Wedgedruckes und des rechtsatrialen Druckes. Grund dafür ist, daß die Füllungsdrucke durch Infusion einer kristalloiden Lösung ja gerade konstant gehalten wurden. Damit sollte ein Einfluß der Vorlastsenkung auf die Myokardfunktion möglichst ausgeschaltet werden, um die Auswirkungen der verschiedenen getesteten Medikamente auf die Kontraktilität beurteilen zu können. Unter den hier beschriebenen Versuchsbedingungen fand sich für beide Substanzen eine deutliche Steigerung der Auswurfleistung, was trotz der ausgeprägten Senkung Gefäßwiderstandes in der Lunge den $\overline{PAP}$ nicht absinken ließ. Während der Applikation von Phentolamin stieg der RAP zwar signifikant, aber vernachlässigbar gering an. Bei den pulmonalarteriellen Drucken fand sich, wie oben für Nitroglyzerin und Ketanserin beschrieben, kein sichtbarer Effekt.

4.6 Herzfrequenz:

In keiner der fünf Gruppen steigerte die Infusion des jeweiligen Vasodilators die Herzfrequenz. Daran kann die

Narkose Anteil haben, die die Aktivität des sympathoadrenergen Systems dämpft. Darüber hinaus waren alle Patienten mit Beta-Blockern vorbehandelt. Mit einem wirksamen Restspiegel muß am OP-Tag zumindest vor Anschluß an die Herzlungenmaschine gerechnet werden. Trotzdem läßt sich unter der höheren Dosis Nitroglyzerin eine reaktive Steigerung des Sympathikotonus auf den Druckabfall erkennen, da hier die Herzfrequenz im Gegensatz zur geringeren Dosis nicht signifikant abnimmt.

Phentolamin vermindert erst nach längerer Infusionsdauer signifikant die Herzfrequenz. Vermutlich spielt dafür die beta-mimetische Wirkkomponente und die Freisetzung von Noradrenalin durch dieses Pharmakon eine Rolle.

Für Ketanserlin zeigte sich in Übereinstimmung mit vorausgegangenen Untersuchungen ein 10 %-iger Abfall der Herzfrequenz, bei beiden Dosierungen gleichermaßen. Die Frage, warum Ketanserlin trotz Blutdrucksenkung eine solche deutliche Abnahme der Herzfrequenz zur Folge hat, kann bislang nur spekulativ beantwortet werden. Eine Erklärungsmöglichkeit wäre, daß der relativ geringe Anteil von Ketanserlin, der in das ZNS übertritt, ausreicht, um über serotonerge Neuronen, die an der Kreislaufregulation beteiligt sind, (98, 163, 254, 390, 395, 672), eine zum Teil zentral ausgelöste Blutdrucksenkung und Dämpfung der Herzfrequenz herbeizuführen (233, 313, 390, 402, 596, 669). McCall zeigte, daß Ketanserlin über Stimulation zentraler Alpha₁-Rezeptoren den Sympathikotonus herabsetzt (99) und Mylecharane erhielt einen deutlichen Hinweis darauf, daß eine zentrale Blockade des Sympathikus involviert ist (472). Eine Abschwächung des arteriellen Baroreflexes durch Ketanserlin (36, 563) spricht ebenfalls für einen zentralnervösen Angriffspunkt des Serotoninantagonisten. Daß Ketanserlin durchaus wirksame Konzentrationen im Zentralnervensystem erreichen kann, wird dadurch unterstützt, daß viele Autoren über einen deutlichen sedativen Effekt der Substanz bei wachen Patienten berichteten (64, 155, 157, 314, 315, 645, 669, 670).

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit ergibt sich aus der Arbeit von Higgins und Mitarbeitern. Die Arbeitsgruppe fand, daß Herzmuskelzellen aus Ventrikeln neugeborener Ratten ihre Schlagfrequenz auf Serotoningabe erhöhen und postulierten dafür einen 5-HT-Rezeptor. Dieser ließ sich

durch verschiedene Serotoninantagonisten blocken (321). Obwohl Ketanserin nicht getestet wurde, ist es gut vorstellbar, daß es diesen Rezeptor blockiert und so zu einer Abnahme der Herzfrequenz führt.

Außerdem konnte in verschiedenen Tierespezies nachgewiesen werden, daß Serotonin Katecholamine aus sympathischen Nerven oder dem Nebennierenmark freisetzen kann (118, 230, 343, 626). Möglicherweise antagonisiert Ketanserin auch diesen Prozeß und senkt damit die Serumkonzentration der positiv chronotropen Mediatoren.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und den Erfahrungen anderer Autoren über Ketanserin beim Menschen steht eine Arbeit von Breuer, der beim Hund den positiv chronotropen Effekt von Serotonin nicht mit Ketanserin blockieren konnte (80).

Die histaminantagonistischen Eigenschaften von Ketanserin können nicht zur Erklärung des Phänomens herangezogen werden. Zwar gehört Histamin zu den Substanzen, die die Herzfrequenz bis zur Sinustachykardie steigern können (73, 227, 405, 499, 626), aber dieser Effekt wird durch H_2 -Rezeptoren vermittelt (405, 628), während Ketanserin nur H_1 -Rezeptoren blocken kann (411).

4.7 Auswurfleistung und Myokardfunktion:

Zur Steigerung des CI ist nach der vorliegenden Arbeit Nitroglyzerin mit 0,013 mg/kg/h nicht geeignet, es muß sogar damit gerechnet werden, daß die Förderleistung des Herzens abnimmt. Mit 0,033 mg/kg/h infundiert, vermag Nitroglyzerin den CI dagegen um 20 % anzuheben. Da die niedrigere Dosis nur eine Dilation der venösen Kapazitätsgefäße hervorruft, während die höhere zusätzlich auf arterieller Seite die Gefäße erweitert (44, 342, 591) ist zu folgern, daß die Senkung des Afterload durch Nitroglyzerin entscheidend ist für die Verbesserung der Auswurfleistung des Herzens (44).

Bjoraker und Knight erreichten bei linksventrikulärem low output infolge Abklemmens der Aorta infrarenalis mit Nitroglyzerin in vergleichbarer Dosierung einen 24 %-igen Anstieg des CI. Dabei wurde wie in der vorliegenden Arbeit der Füllungsdruck des linken Ventrikels durch Volu-

menssubstitution aufrechterhalten (60). Grindlinger und Mitarbeiter hatten mit teilweise niedrigeren Füllungsdrücken gearbeitet (295) und fanden im Gegensatz zu Björaker und Knight und der vorliegenden Studie einen verringerten CI nach Nitroglyzerin. In einer ganzen Reihe von Untersuchungen wurde diese Bedeutung des linksventrikulären Füllungsdruckes für die Steigerung des HMV durch Nitroglyzerin gezeigt (94, 246, 249, 441, 601). Es ist daher vorrangig, daß bei der Behandlung eines low-output-Syndroms mit Vasodilatoren Volumen substituiert wird, wenn die Füllungsdrücke des Herzens in den unteren Normbereich absinken. Eine gewisse Vorlast scheint für das insuffiziente Herz notwendig zu sein, um eine Dekompensation zu verhindern.

Phentolamin zeigte sich trotz geringerer Vor- und Nachlastsenkung wie Nitroglyzerin genauso gut wirksam. Ursache dafür ist wahrscheinlich seine positiv inotrope Wirkung aufgrund des leichten beta-mimetischen Effektes (281, 582, 682) und der Freisetzung von Noradrenalin (38, 119, 143, 164, 282, 286, 497, 582). Eine Steigerung des Sympathikotonus auf reflektorischem Wege kann auch bei Nitroglyzerin vorkommen (384).

Für Ketanserin ergab sich eine 40 %-ige Steigerung des CI, ein in diesem Ausmaß bisher nicht beschriebenes Resultat. Dabei ist eine Dosis von 0,25 mg/kg/h voll wirksam, eine Verdoppelung der Infusionsrate vermag keinen stärkeren Effekt auf den CI zu erbringen. Die Indizes für die äußere Herzarbeit, SI und SWI, zeigen prinzipiell dasselbe Ergebnis. Beim SI fällt die Steigerung unter Ketanserin noch deutlicher aus, da die geringere Herzfrequenz in dessen Berechnung mit eingeht. Ketanserin erhöht das pro Schlag ausgeworfene Blutvolumen um 50 %.

Um diesen im Vergleich mit Nitroglyzerin und Phentolamin günstigeren Effekt von Ketanserin auf die Pumpleistung des Herzens zu bestätigen und weiter zu untersuchen, wurden für alle fünf Gruppen Ventrikelfunktionskurven erstellt. Dazu wurde der CI als Maß für die Auswurfleistung einmal gegen den Widerstand im Systemkreislauf, d.h. das Afterload, einmal gegen den pulmonalkapillären Wedgedruck, einem Maß für den Füllungsdruck des linken Ventrikels aufgetragen. Wird der CI gegen den systemischen Gefäßwiderstand aufgetragen, entstehen mehr oder weniger

gekrümmte Kurven. Geht man dabei von einer gleichbleibenden Myokardfunktion aus, kommt man nach den physikalischen Gesetzen mit fallendem Widerstand entsprechend einem niedrigeren Afterload zu höheren Flußgeschwindigkeiten entsprechend einem höheren HMV oder CI. Die Steilheit der Kurven ist nun ein Maß dafür, ob und wie sehr das jeweilige Medikament durch Verbesserung der Kontraktilität die Auswurfleistung des Herzens darüber hinaus steigert.

Nitroglyzerin erwies sich in einer Dosis von 0,013 mg/kg/h zur Verbesserung der Auswurfleistung als unzureichend. Nitroglyzerin mit 0,033 mg/kg/h und Phentolamin mit 0,33 mg/kg/h sind dagegen in Übereinstimmung mit der Literatur geeignet zur Steigerung des HMV. Der geringe Vorteil, der sich aus der Graphik für Phentolamin herauslesen läßt, ist wahrscheinlich Folge der leichten positiv inotropen Wirkung der Substanz. Die vergleichsweise größte Steigung der Kurven für Ketanserin zeigt, daß es bei Abnahme der Nachlast um einen bestimmten Betrag die Pumpfunktion des Herzens mehr als Nitroglyzerin oder Phentolamin verbessert. Anders ausgedrückt, es muß ein weiterer Mechanismus zusätzlich zur Verringerung des Afterload existieren.

Trägt man den CI gegen den zugehörigen pulmonalkapillären Wedgedruck auf, erhält man eine Aussage über die Abhängigkeit der Myokardfunktion vom Preload. Dabei ist zu berücksichtigen, daß es Absicht dieser Arbeit war, die Vorlast unter der Vasodilatatortherapie mit einer Infusion konstant zu halten. Bei der Punktwolke, die bei der geringeren Dosis Nitroglyzerin entsteht, läßt sich lediglich ein Trend in Richtung Vorlastsenkung erkennen. Da unter Nitroglyzerin mit 0,033 mg/kg/h das Preload bei ansteigendem CI gleich bleibt, kann unter den vorliegenden Bedingungen nur die Afterloadsenkung für das vermehrte HMV verantwortlich sein. Eine Beteiligung des von Strauer gefundenen positiv inotropen Effektes von Nitroglyzerin (604 - 606) ist unwahrscheinlich, da die dazu nötige Konzentration im Blut bei unseren wie auch den allgemein üblichen Dosierungen nicht erreicht werden (434, 435).

Die beiden Kurven für Ketanserin zeigen wiederum die ausgeprägteste Steigerung der Myokardfunktion. Der Frank-Starling-Mechanismus kann, nachdem das Preload nicht

zugenommen hat, nicht beteiligt sein. Da die Nachlastsenkung mit der von Nitroglyzerin in der höheren Dosis fast identisch ist, kann, wie schon erwähnt, diese nicht allein verantwortlich sein. Ketanserin verbessert also die Myokardfunktion mehr als Nitroglyzerin, das zu einer Afterloadsenkung in vergleichbarem Ausmaß führt, und mehr als Phentolamin, bei dem eine moderate positive Inotropie anerkannt ist. Wir postulieren deshalb auch für Ketanserin eine positiv inotrope Wirkung beim Menschen, um seinen Vorteil bei den hämodynamischen Wirkungen gegenüber den Referanzsubstanzen zu erklären. Diese Theorie erhält auch durch Tierexperimente Unterstützung. Es ist bekannt, daß Serotonin positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung auf das Herz von Mensch und Tier hat (90, 208, 366, 534, 556). Am isolierten Kaninchenherz wird der positiv inotrope Effekt von 5-Hydroxytryptamin durch die Aktivierung von präsynaptischen exzitatorischen 5-HT-Rezeptoren an sympathischen Nerven verursacht. Die Stimulation dieser Rezeptoren hat Freisetzung von Noradrenalin zur Folge. Sie sollen die Charakteristika von M-Rezeptoren nach der Klassifizierung von Gaddum und Picarelli haben (230 - 232, 277, 649). Sakai und Akima jedoch konnten den inotropen Effekt von Serotonin mit dem Serotoninantagonisten Methysergid, nicht aber mit dem Beta-Blocker Propranolol aufheben (553), und Kaumann erhielt die positiv inotrope Wirkung von 5-Hydroxytryptamin auch an Katzen, deren Noradrenalin-speicher er vorher mit Reserpin entleert hatte (366). Beides weist auf einen direkten Effekt von Serotonin auf die Myokardkontraktilität ohne Beteiligung von Katecholaminen hin. Da es sich bei den verantwortlichen Rezeptoren aufgrund seiner pharmakologischen Experimente weder um 5-HT₂- noch um 5-HT₁-Subtypen handelte, forderte Kaumann zwei weitere: Der 5-HT₃-Rezeptor ist sinuatrial lokalisiert, seine Funktionen sind die Förderung der Kontraktionskraft des Vorhofmyokards und die Erhöhung der Schlagfrequenz. Der 5-HT₄-Typ vermittelte die positive Inotropie am Ventrikel (365, 366). Bereits 1969 fanden Feigen und Mitarbeiter, daß der Serotoninantagonist UML-491 die Kontraktionsamplitude eines isolierten Herzmuskelstreifens vergrößert (208). Auch für Ketanserin wurde bei höheren Dosen eine positiv inotrope Wirkung nach Versuchen an Hunden und an Rattenherzpräpa-

rationen postuliert (556, 653). Van de Water und seine Mitarbeiter stellten fest, daß die Steigerung der Myokardkontraktilität auf Serotonin durch Ketanserin nicht nur nicht antagonisiert wird, sondern noch ausgeprägter ausfällt (654). Kaumann hingegen konnte keinerlei Einfluß des 5-HT₂-Antagonisten auf den positiv inotropen Effekt von 5-Hydroxytryptamin finden, was einer der Gründe war, warum er neue Subtypen des Serotoninrezeptors definierte (366). Breuer und Mitarbeiter folgerten aus ihren Untersuchungen an Hunden sogar, daß Ketanserin die kontraktitätssteigernde Wirkung von Serotonin doch antagonisiert (80). Allerdings ist dazu zu bemerken, daß auch nach der kombinierten Gabe von Serotonin und Ketanserin die Parameter für die Myokardkontraktilität im Vergleich zu den Ausgangswerten beträchtlich ansteigen, wenn auch nicht in dem Maße wie nach Serotonin allein. Außerdem kann man anhand des Aufbaus dieser Studie eine positiv inotrope Wirkung von Ketanserin nicht ausschließen oder gar eine verminderte Kontraktilität auf den Serotoninantagonisten ableiten. In der Arbeit wird nämlich nichts über das Verhalten der kardialen Füllungsdrücke ausgesagt. Es ist allerdings aufgrund zahlreicher anderer hämodynamischer Studien zu vermuten, daß ohne eine Volumensubstitution die Vorlast unter dem Vasodilator Ketanserin abgesunken sein wird. Wegen der veränderten Vordehnung der Muskelfasern läßt sich folglich am intakten Tier mit diesem Versuchsansatz keine Aussage über Veränderungen der Inotropie machen.

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die positiv inotrope Wirkung von Ketanserin wäre gewesen, daß es die präsynaptische Inhibition der Noradrenalin ausschüttung, die durch Serotonin verursacht wird (288, 289, 489), **antagonisiert**. Es zeigte sich jedoch, daß Ketanserin in dieser Hinsicht wirkungslos ist (335, 489). Möglich hingegen wäre, daß Ketanserin der kardiodepressiven Wirkung von Histamin über H₁-Rezeptoren, wie sie Flynn zeigte (227), durch seine Affinität zu diesen Bindungsstellen (417) entgegenwirkt. Dies würde als erkennbaren Effekt dann eine verbesserte Myokardfunktion zur Folge haben. Abschließend muß festgestellt werden, daß es bei dem derzeitigen Kenntnisstand verfrüht wäre, eine gesicherte Theorie für die positiv inotrope Wirkung des Ketanserin

angeben zu wollen.

4.8 Pulmonalvaskulärer Widerstand:

Ist eine Senkung des Widerstandes im pulmonalen Gefäßbett erwünscht, so haben sich Nitroglyzerin mit 0,033 mg/kg/h und Ketanserin mit 0,5 mg/kg/h als mäßig wirksam erwiesen. Bei verschiedenen Krankheitsbildern kommt es unter anderem wegen eines Sauerstoffmangels zu einer pulmonalen Vasokonstriktion, z.B. beim akuten respiratorischen Versagen (ARDS), beim Schock, bei Lungenembolie, bei chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen und beim Asthma. Für den Intensivtherapeuten, der diese Gefäßkonstriktion zur Entlastung des rechten Ventrikels zu unterbrechen sucht, wären Nitroglyzerin und Ketanserin geeignete Pharmaka. Zur Senkung des pulmonalen Widerstandes ist Phenolamin weniger vorteilhaft, Nitroglyzerin mit nur 0,013 mg/kg/h ist in dieser Hinsicht völlig wirkungslos.

Für den Gefäßwiderstand in der Lunge läßt sich für Nitroglyzerin und Ketanserin ein Dosiseffekt nachweisen, der jedoch bei Ketanserin im großen Kreislauf fehlt. Mögliche Erklärungen wären, daß die Dichte von 5-HT₂-Rezeptoren im Pulmonalkreislauf höher ist als im systemischen, daß das Verhältnis von 5-HT₂- zu Alpha₁-Blockade und deren Zusammenspiel anders ist als im großen Kreislauf oder daß noch weitere Rezeptoren an der Regulation des Gefäßtonus beteiligt sind, etwa D-Rezeptoren. Es ist wahrscheinlich, daß mit höheren Dosen Nitroglyzerin und Ketanserin als in dieser Arbeit verwendet der pulmonalvaskuläre Widerstand noch weiter gesenkt werden könnte.

Histamin verursacht in der Lungenstrombahn hauptsächlich Konstriktion der Venen (85, 263, 339). Eine Beteiligung dieses Mediators wird bei bestimmten Formen der pulmonalen Hypertension vermutet, etwa beim Asthma bronchiale oder beim septischen Schock. Allerdings hat Histamin, ähnlich wie Serotonin, eine ambivalente Wirkung, kann also je nach Art und Zustand des getesteten Gefäßes Dilation oder Konstriktion verursachen (426, 577, 629). In der Lunge wird die Vasokonstriktion über H₁-Rezeptoren ausgelöst (426). Nun ist Ketanserin auch Antagonist an H₁-Rezeptoren, die Bindungskonstante hierfür ist in etwa

gleich der für Alpha-Rezeptoren (411). Es gibt in-vitro-Experimente, die bestätigen, daß Ketanserin tatsächlich die durch Histamin hervorgerufene Konstriktion von Gefäßen hemmen kann (490). Über eine eventuelle Beteiligung an den hämodynamischen Veränderungen unter Ketanserin in intakten Individuen liegen allerdings noch keine Untersuchungen vor. Wird aber dem Antagonismus an Alpha₁-Rezeptoren eine Rolle für die Wirkungen der Substanz zugeschrieben, so muß man dies nach unserer Meinung auch bei der H₁-Blockade tun, da die Affinität zu beiden Rezeptoren sehr ähnlich ist.

4.9 Myokardialer Sauerstoffverbrauch:

Aus dem verminderten rate pressure product und triple index kann abgeleitet werden, daß Ketanserin den myokardialen Sauerstoffverbrauch senkt. Während das rate pressure product unter Ketanserin stärker abfällt als unter Nitroglyzerin, verhält es sich beim triple index umgekehrt. Der Grund dafür ist, daß beim rate pressure product die geringere Herzfrequenz unter Ketanserin mehr zum Tragen kommt als beim triple index, bei dem als weiterer Multiplikator der Füllungsdruck des linken Ventrikels dazukommt. Da dieser jedoch konstant gehalten wurde, ist für diese Arbeit dem rate pressure product der Vorzug zu geben.

Phentolamin schneidet bei diesem Vergleich weniger günstig ab. Es erhöht wohl durch seinen beta-mimetischen Effekt und wegen der Freisetzung von Noradrenalin den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels verglichen mit Nitroglyzerin und Ketanserin.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, bei denen gerade die niedrige Dosis Nitroglyzerin den geringsten myokardialen Sauerstoffverbrauch aufweist, stehen Resultate von Coriat und Mitarbeitern, die intraoperative Episoden einer Myokardischämie mit steigenden Dosen Nitroglyzerin besser unterdrücken konnten und das Optimum erst bei Infusionsraten erreichten, die über denen lagen, die in der vorliegenden Studie verabreicht wurden (152). Der Unterschied ist erstens darauf zurückzuführen, daß Coriat wegender höheren Dosen auch einen wesentlich

höheren Blutdruckabfall zu verzeichnen hatte, 20 bis 30 % im Vergleich zu maximal 10 % in dieser Arbeit. Während in dieser Untersuchung die Herzfrequenz bei einer Dosis von 0,013 mg/kg/h Nitroglyzerin um 5 % absank, fand Coriat eine reaktive Steigerung der Herzfrequenz von über 7 %. Die dadurch bedingte Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bei möglicherweise reduziertem Perfusionsdruck muß dann wahrscheinlich mit Hilfe einer ausgeprägteren Vor- und Nachlastsenkung wieder ausgeglichen werden, damit im Endeffekt ein verminderter O₂-Verbrauch resultiert und subendokardiale Bezirke des Herzmuskels wieder adäquat durchströmt werden. Zweitens können ischämische Episoden auch aus Gefäßspasmen resultieren, die dann eventuell nur mit höheren Dosen des Nitrats durchbrochen werden können.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheint es nicht gerechtfertigt, Nitroglyzerin oder Ketanserin zur Senkung des Sauerstoffverbrauchs des Herzens den Vorzug zu geben. Allerdings muß auf einen wichtigen Vorteil von Ketanserin hingewiesen werden. Der myokardiale Sauerstoffbedarf fällt unter der geringeren Dosis Nitroglyzerin ausgeprägter ab als unter der höheren, bei der sich eine reaktive Steigerung der Herzfrequenz aufgrund des stärkeren Druckabfalls ungünstig auswirkt (384). Bei der Anwendung von Ketanserin hingegen sinkt der Sauerstoffverbrauch mit steigender Dosis, ein reaktiv erhöhter Sympathikotonus ist wegen des sehr limitierten Druckabfalls nicht zu erwarten. Hat man also einen Patienten vor sich, der bereits eine niedrige Dosis eines der beiden Vasodilatoren erhält, und will man die noch unzureichende Kreislauftsituation verbessern, indem man die Infusionsrate des Medikamentes erhöht, hat man bei der Anwendung von Nitroglyzerin damit zu rechnen, daß der myokardiale Sauerstoffverbrauch nicht mehr verringert wird, sondern sogar ansteigt (384), während unter Ketanserin dieser günstige Effekt mit steigender Dosis weiter zunimmt.

Ketanserin führt somit zu einer ausgeprägten Ökonomisierung der Herzarbeit. Wie aus den Ventrikelfunktionskurven hervorgeht, verbessert es die Pumpfunktion, wohl auch durch einen positiv inotropen Mechanismus, senkt aber gleichzeitig den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels.

4.10 Pulmonaler Shunt:

Ein nicht zu unterschätzendes Problem bei der Anwendung von Vasodilatoren stellt die Eröffnung von intrapulmonalen Rechts-Links-Shunts dar. Von Natriumnitroprussid und Nitroglyzerin ist bekannt, daß sie die durch den Euler-Ljilestrand-Reflex konstringierten Gefäße in minderbelüfteten und hypoxischen Lungenbezirken wieder dilatiert und auf diese Weise zu einer Zumischung von ungenügend oxigeniertem Blut zum arteriellen Blut führt (14, 21, 51 - 53, 197, 218, 219). Das wiederum kann, besonders bei Patienten mit grenzwertiger Lungenfunktion, den arteriellen Sauerstoffpartialdruck und das Sauerstoffangebot für lebenswichtige Organe verringern (381). Deshalb wurde in dieser Arbeit bei einigen Patienten der arterielle Sauerstoffpartialdruck vor und nach der Testinfusion bestimmt. Für Nitroglyzerin zeigt sich die aus der Literatur bekannte dosisabhängige Abnahme des P_{aO_2} (307, 308, 380, 460). Für Phentolamin konnte eine Eröffnung von intrapulmonalen Shunts nicht nachgewiesen werden (447), auch bei den hier beschriebenen Messungen änderte sich der P_{aO_2} nicht. Unter Ketanserin stieg der Sauerstoffpartialdruck sogar an, wobei ein Dosiseffekt vorzuliegen scheint. Dieses Resultat steht im Einklang mit der Arbeit von Hubal, der bei Patienten mit akutem respiratorischem Versagen den physiologischen Shunt mit Ketanserin verringern konnte (337, 338).

Da umgekehrt Serotonin den pulmonalen Shunt deutlich steigert (337, 338), ist wohl auch für diese Wirkung von Ketanserin als Mechanismus ein Antagonismus an 5-HT₂-Rezeptoren anzunehmen.

4.11 Nierenfunktion:

Ein weiteres Problem bei der Therapie mit Vasodilatoren ist die Retention von Natrium und Wasser, die die erwünschten Effekte zum Teil oder ganz wieder zunichte macht und wahrscheinlich zur Toleranzentwicklung gegenüber diesen Medikamenten beiträgt (77, 143). Bei längerer Anwendung von Vasodilatoren muß deshalb häufig zusätzlich ein Diuretikum verabreicht werden. Prinzipiell aktivieren

alle gefäßerweiternden Substanzen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Infolgedessen wird Natrium und damit auch Wasser von der Niere vermehrt rückresorbiert. Dieser Mechanismus wird v.a. durch einen Blutdruckabfall im Vas afferens des Nierenglomerulums angestoßen. Da Ketanserin den Blutdruck im Vergleich mit Nitroglyzerin nur gering absenkt, kann man annehmen, daß deshalb auch weniger ausgeprägt Natriumchlorid und Wasser retiniert werden. Darüber hinaus wirkt Ketanserin selbst diuretisch, indem es den antidiuretischen Effekt von Serotonin (193) antagonisiert (102, 669, 670). Weiterhin fand Fagard bei gesunden Probanden den Plasma-Aldosteronspiegel unter Ketanserin vermindert (200). An der Ratte zeigte Lameire, daß trotz des Blutdruckabfalles unter Ketanserin bei erniedrigtem intrarenalen Widerstand die glomeruläre Filtrationsrate und der effektive renale Plasmafluß konstant bleiben (396). Ähnlich fand de Leeuw auch beim Menschen den renalen Blutfluß konstant (402). Unter der Therapie mit Phentolamin hingegen fallen bei ähnlicher Reduktion des Druckes beide Parameter signifikant ab.

Die diuretische Eigenwirkung von Ketanserin kann möglicherweise die Ursache dafür sein, daß bei der Langzeittherapie der Hypertonie mit dem neuen Pharmakon keine Toleranz zu beobachten ist, sondern im Gegenteil die Wirkung noch zunimmt (157). Bei der chronischen Behandlung einer Herzinsuffizienz ist die renale Wirkkomponente von Ketanserin ebenso von Vorteil.

4.12 Koronarsklerose und Koronarspasmus:

Obwohl Nitroglyzerin zusammen mit weiteren Vertretern der Nitratfamilie heute zu den Medikamenten erster Wahl zur Therapie von Myokardischämien von der Angina pectoris bis zum Myokardinfarkt zählt, scheint Ketanserin gerade bei Patienten mit unzureichendem Herzzeitvolumen in Folge einer Myokardischämie einige Vorteile zu bieten. Da Ketanserin in bezug auf Hypotensionen selbst bei höheren Dosierungen relativ sicher ist und kein Blutdruckabfall unter die Norm auftritt, bleibt der für die Versorgung poststenotischer Bezirke notwendige Perfusionsdruck auf jeden Fall erhalten. Aus demselben Grund ist eine reakti-

ve sympathoadrenerge Stimulation mit Reflextachykardie, was den Sauerstoffverbrauch des Myokards steigern würde, weder zu erwarten noch ist sie beobachtet worden. Eine Verbesserung der Durchblutung subendokardialer Muskelregionen wie bei der Anwendung von Nitroglyzerin ist auch bei der Therapie mit Ketanserin zu erwarten, da diese die Folge der herabgesetzten Wandspannung ist. Die Ursache hierfür ist die Senkung des Preload, die unter Ketanserin und Nitroglyzerin in gleichem Maße stattfindet, wie aus dem gleichen Verhalten der Füllungsdrucke abzuleiten ist. An den Koronararterien sind die Serotoninrezeptoren vom 5-HT₂-Typ, im Gegensatz zum Herzmuskel. Diese Feststellung resultiert aus der Tatsache, daß hier Ketanserin die serotonininduzierte Konstriktion antagonisiert (364, 365). Ein Steal-Phänomen, wie es für andere Vasodilatoren, auch für Nitroglyzerin, diskutiert wird, ist bisher nicht bekannt und auch unwahrscheinlich, da die von atherosklerotischen Veränderungen betroffenen Gefäße durch eine Thrombozytenaktivierung an den Plaques einen erhöhten lokalen Serotoninspiegel aufweisen und somit geradezu selektiv dilatiert werden dürften. Entsprechend dem Ort der Vasokonstriktion durch Serotonin an größeren Arterien kann Ketanserin folglich kaum Arteriolen erweitern und so den Blutfluß nicht in sowieso ausreichend perfundierte Muskelbezirke umleiten, was als Steal-Phänomen bezeichnet wird. Die Summe dieser Einzeleffekte bewirkt unter der Therapie mit Ketanserin einen erhöhten Blutstrom vornehmlich in die ischämischen Gebiete, ein Phänomen, das Hollenberg als "salutory steal" bezeichnet hat (329). Ketanserin durchbricht hier den Circulus vitiosus, in dem aus aktivierten Plättchen freigesetztes Serotonin weitere Thrombozyten zu Aggregation und Serotoninfreisetzung veranlaßt; die hohe lokale Konzentration des Mediators wird dann zu einer Konstriktion des betroffenen Gefäßabschnittes und zu einer Verlangsamung des Blutstromes führen, was die Blutgerinnung und Plättchenreaktion noch weiter begünstigt. Den antithrombotischen Effekt von Ketanserin konnte Humphrey an stenosierten Koronararterien des Hundes direkt nachweisen, ebenso Haas an der Arteria carotis der Ratte (124, 334). Ketanserin könnte so beim frischen Infarkt neben seiner vasodilatorischen Wirkung, einem in dieser Phase obligaten therapeutischen Prinzip, auch auf

die Bildung eines wandständigen Thrombus, die stets erfolgt, und besonders auf dessen Größe einen günstigen Einfluß nehmen. Eventuell könnte schon in der Präinfarktphase auf diese Weise ein deletärer Verlauf mit Ketanserlin vermieden werden, sozusagen eine "Infarktprophylaxe" mit Ketanserlin (334).

Im Gegensatz zur Gefäßkonstriktion und Plättchenaggregation wird die Aufnahme von 5-Hydroxytryptamin in Thrombozyten und Endothelzellen der Lungengefäße mit Ketanserlin nicht geblockt (121, 126).

Zwar hat auch Nitroglyzerin einen Einfluß auf die Hämostase, Lichtenthal und Ring fanden die Blutungszeit nach dem Nitrat verlängert (415, 541). Eine Beeinträchtigung der Plättchenaggregation ließ sich aber nicht nachweisen (416).

Desweiteren fand man heraus, daß schon niedrige Serotoninspiegel Kollateralgefäße, die nach einem peripheren Arterienverschluß das poststenotische Gewebe versorgen, stark konstringieren und daß dieser Effekt mit Ketanserlin gut zu blocken ist (482, 498, 560, 641).

Obwohl diese Wirkung bisher nur für die Kreislaufperipherie gezeigt wurde, dürfte sie wohl auch für die koronare Zirkulation gelten.

Entsprechend dem serotonergen Mechanismus können auch Katecholamine über Bindung an thrombozytäre Alpha-Rezeptoren, die hauptsächlich vom Alpha₂-Typ sind (9, 287, 327, 333, 353, 464, 483, 595, 598, 673), Plättchen zur Aggregation und zum Freisetzen vasoaktiver Substanzen veranlassen (56, 69, 82, 127, 305, 306, 452, 454, 622, 623, 674). Diese Rezeptoren sind durch Phentolamin blockierbar und damit auch die Aktivierung von Thrombozyten durch Adrenalin und Noradrenalin (22, 56, 82, 127, 353, 388, 389, 452, 483, 521, 551, 598, 622). Allerdings ist einmal Serotonin der Hauptmediator der durch Plättchenaggregation verursachten Gefäßkonstriktion (122, 274, 463), zum anderen ist Serotonin an den größeren Koronararterien ein viel stärkerer Vasokonstriktor als Noradrenalin (72, 78, 359, 364, 526). Kalsner fand, daß die Koronararterien von kardialen Patienten auf Serotonin mit größeren Kontraktionen reagierten als Gefäße von Patienten mit anderen Krankheiten (358), eine Tatsache, die zuvor schon für viele andere Gefäßpräparationen aus diversen Versuchstie-

ren bekannt war. Zwar besteht auch für Noradrenalin eine Hyperreaktivität bei vorgeschädigten Gefäßen, aber diese scheint jedoch nicht so ausgeprägt zu sein wie die für Serotonin (140, 632). Oei wies nach, daß die Aufnahmefunktion der Thrombozyten für Serotonin nach Myokardischämie zusätzlich auch noch vermindert ist (495).

Ketanserin antagonisiert im übrigen wegen seiner Affinität zu Alpha-Rezeptoren auch die Konstriktion von Koronararterien auf Noradrenalin (79).

Aus all diesen Gründen dürfte Phentolamin weniger vorteilhaft als Ketanserin einzusetzen sein, wenn es darum geht, Gefäßspasmen und Thrombusbildung in atherosklerotischen Koronargefäßen zu verhindern.

Eine differente Wirkung zeigen Ketanserin und Phentolamin auch auf die endothelabhängige Relaxation von Koronararterien. Wie schon im Kapitel über Serotoninrezeptoren beschrieben, existieren an Gefäßendothelzellen 5-HT-Rezeptoren, wahrscheinlich vom 5-HT₁-Typ (639), deren Stimulation durch Serotonin zur Erschlaffung der glatten Muskulatur des Gefäßes führt. Ebenso fanden sich Alpha₂-Rezeptoren an den Endothelzellen, deren Aktivierung durch Katecholamine ebenfalls relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur wirkt (128). Vermutlich ist es der physiologische Sinn der beiden an Endothelzellen lokalisierten Rezeptoren, die Wirkung von überschießend freigesetzten Vasopressoren, nämlich Katecholaminen und Serotonin, zu begrenzen. Während nun aber Ketanserin diesen Mechanismus nicht beeinträchtigt, sondern sogar die Relaxation erst demaskiert (128, 134), blockiert Phentolamin auch die von Alpha₂-Rezeptoren vermittelte endothelabhängige Dilation von Koronararterien (128). Inwieweit diese Ergebnisse aus in-vitro-Experimenten klinische Relevanz erlangen, läßt sich derzeit nur schwer abschätzen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Entdeckung von Cohen, daß Serotonin aus aggregierenden Thrombozyten von adrenergen Nervenendigungen aufgenommen und anstelle von Noradrenalin wieder ausgeschüttet wird. Während im Normalfall bei einer sympathischen Stimulation Noradrenalin über Beta-Rezeptoren eine Relaxation der Koronargefäße bewirkt, kommt es jetzt zu einer serotonergen Konstriktion durch den "falschen Transmitter", die erwartungsge-

mäß mit Ketanserlin zu blockieren ist (135).

Die häufigste Nebenwirkung von Ketanserlin ist eine Sedierung. Diese aber stellt in Narkose oder bei Intensivpatienten keinen Nachteil dar und ist vielleicht sogar erwünscht. So z.B. gehört beim akuten Myokardinfarkt die Sedierung des Patienten in alle gängigen Therapieschemata. Neben Schmerzen führen auch Aufregung und Angst beim Patienten zur Aktivierung des sympathoadrenergen Systems, was wegen ansteigender Herzfrequenz und erhöhtem Blutdruck den Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels steigert. Dies birgt aber die Gefahr der Ausdehnung der ischämischen Nekrose in sich.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Ketanserlin für Patienten mit koronarer Herzerkrankung einige Pluspunkte gegenüber Nitroglyzerin und v.a. Phentolamin bietet, das schon wegen seines beta-mimetischen Effektes nicht angewendet werden sollte. Nachteilige Wirkungen von Ketanserlin bei Koronarkranken oder Herzinfarktpatienten sind nicht beobachtet worden und aufgrund der geschilderten experimentellen Daten nicht zu erwarten.

4.13 Vergleichende Beurteilung:

Phentolamin zählt heute nicht mehr zu den Medikamenten erster Wahl zur Therapie des low cardiac output. Nitroglyzerin übertrifft Phentolamin in der Senkung des Pre- und Afterload, d.h. in der Reduktion wohl des systemischen wie auch des pulmonalvaskulären Widerstandes. Das Nitrat birgt bei etwa gleich großer Steigerung des CI weniger die Gefahr in sich, den myokardialen Sauerstoffverbrauch anzuheben. Ist eine Steigerung der Kontraktilität nötig, wird man eine der neueren positiv inotropen Substanzen aus der Familie der Katecholamine, also Dopamin oder Dobutamin, mit Nitroglyzerin als Vasodilator kombinieren (45, 246). Von Ketanserlin darf man annehmen, daß es zu Nitroglyzerin oder einer Kombination von Nitroglyzerin mit einer niedrigen Dosis eines Katecholamins eine echte Alternative darstellt. Es erscheint aussichtsreich, die Wirkung von Ketanserlin in größeren klinischen Studien erstens an Patienten mit akuten oder chronischen low-output-Syndromen und zweitens an Patienten mit akut

oder chronisch erhöhtem pulmonalvaskulären Widerstand zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

In einer vergleichenden Studie am anästhesierten Patienten wurden die Auswirkungen von Ketanserlin, Nitroglyzerin und Phentolamin auf die Hämodynamik untersucht.

Fünf Gruppen zu je acht Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mußten, erhielten nach Narkoseeinleitung eine kontinuierliche Infusion mit einem der drei Vasodilatoren. Nitroglyzerin wurde mit einem Dosisstrom von 0,013 und 0,33 mg/kg/h infundiert, bei Phentolamin betrug die Dosis 0,33 mg/kg/h, und Ketanserlin wurde mit 0,25 und 0,50 mg/kg/h verabreicht. Dreißig Minuten lang wurden in Abständen von fünf Minuten die hämodynamischen Parameter erfaßt bzw. errechnet.

Nitroglyzerin senkt bei einem Dosisstrom von 0,033 mg/kg/h den arteriellen Mitteldruck am deutlichsten, der periphere Gefäßwiderstand sinkt nach dieser Nitroglyzerindosis und nach beiden Ketanserindosierungen in vergleichbarer Weise hochsignifikant ab. Phentolamin und 0,013 mg/kg/h Nitroglyzerin haben deutlich weniger vasodilatorische Effekte im großen Kreislauf.

Ketanserlin verbessert die myokardiale Pumpfunktion ausgeprägter als Nitroglyzerin und Phentolamin. Die periphere Hämodynamik wird daher von Ketanserlin (in beiden Dosierungen) wesentlich günstiger beeinflußt als durch Nitroglyzerin oder Phentolamin.

Nach Auswertung der in dieser Studie erstellten Ventrikelfunktionskurven kann für Ketanserlin beim Menschen eine positiv inotrope Wirkung postuliert werden.

Zur Senkung des pulmonalvaskulären Widerstandes haben sich Nitroglyzerin mit 0,033 mg/kg/h und Ketanserlin mit 0,5 mg/kg/h als gut wirksam erwiesen. Wahrscheinlich ist dabei aber die Potenz beider Pharmaka noch nicht vollständig ausgeschöpft. Phentolamin vermindert den pulmonalen Gefäßwiderstand weniger effektiv, Nitroglyzerin mit 0,013 mg/kg/h ist wirkungslos.

Ketanserlin eignet sich genauso gut wie Nitroglyzerin, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu senken. Diese Wirkung ist bei Nitroglyzerin schon bei 0,013 mg/kg/h optimal und nimmt bei höherer Dosis eher ab. Bei Ketanserlin nimmt dieser Effekt dagegen mit steigender Dosis zu.

Die Blutgasanalyse gibt einen Hinweis darauf, daß der intrapulmonale Shunt unter Nitroglyzerin dosisabhängig zunimmt, unter Phentolamin gleich bleibt und unter Ketanserin dosisabhängig abnimmt.

Die Ergebnisse dieser und anderer Studien machen deutlich, daß Ketanserin bei der Behandlung der Myokardischämie gegenüber den Vergleichspräparaten erhebliche Vorteile bietet.

Insbesondere der steigernde Effekt von Ketanserin auf die myokardiale Pumpfunktion könnte eine Alternative darstellen zu der Kombinationstherapie mit einem Vasodilator und einem Katecholamin. Daraus läßt sich folgern, daß Ketanserin bei der Behandlung des low-output-Syndroms erfolgversprechend eingesetzt werden kann. Zur Klärung dieser Fragestellung sind jedoch weitere klinische Studien erforderlich.

6 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt:

Herrn Professor Dr. K. Peter für die Möglichkeit, am Institut für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München diese Arbeit zu erstellen;

Frau Oberärztin Dr. M. Adt für die Betreuung während der experimentellen Phase dieser Studie und zur Korrektur der Arbeit;

Herrn Privatdozenten Dr. N. Franke und Herrn Privatdozenten Dr. K. Täger für viele nützliche Hinweise und anregende Diskussionen;

den Herzanästhesisten des Institutes für Anästhesiologie am Klinikum Großhadern und den Oberärzten und Assistenten der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für gute Zusammenarbeit;

Herrn Dr. Eisner vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Beratung in statistischen Angelegenheiten;

Frau Fottner und Frau Schiffelholz im Forschungslabor des Institutes für Anästhesiologie für die exakte Erstellung der Graphiken.

7. Literaturverzeichnis:

1. Abboud F. M.:
Vascular respons to norepinephrine, angiotensin, vaso-
pressin and serotonin. Fed. Proc. 27: 1391 - 1395, 1968.
2. Abrams J.:
Nitroglycerin and long acting nitrates. N. Engl J. Med.
302: 1234 - 1237, 1980.
3. Ader R., Chatterjee K., Ports T., Hiramatsu B. Parmley W.
W.:
Beneficial hemodynamic effects of angiotensin converting
enzyme inhibitor in chronic refractory heart failure. Am.
J. Cardiol. 43: 404 A, 1979.
4. Ader R., Chatterjee K., Ports T., Brundage B., Hiramatsu
B., Parmley W. W.:
Immediate and sustained hemodynamic and clinical improve-
ment in chronic heart failur by an oral angiotensin con-
verting enzyme inhibitor. Circulation 61: 931 - 937,
1980.
5. Adt M., Franke N., Eckart T., Peter K.:
Hämodynamische Wirkungen von Ketanserin im Vergleich zu
Nitroglyzerin. In: Die Hämodynamik kritisch kranker Pa-
tienten, Wiener Intensivmedizinische Tage 1984, Hrsg.
E. Deutsch, G. Kleinberger, K. Lenz, R. Ritz, H. P.
Schuster, Schattauer, Stuttgart, New York 1985, pp. 311 -
312.
6. Ahlund L., Lundgren Y., Sjöberg B., Weiss L.:
Vascular reactivity to 5-hydroxytryptamine (5-HT) in
hindquarter vascular beds, aortic strips and portal veins
from spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Acta Physiol Scand 101: 489 - 492, 1977.
7. Ahtee C., Pentikäinen L., Pentikäinen P. J., Paasonen M.
K.:
5-Hydroxytryptamin in the blood platelets of cirrhotic
and hypertensive patients. Experientia 30: 1328 - 1329,
1974.
8. Aitken D., West D., Smith F., Poenanski W., Conran J.,
Hartig J., Peterson E., Benoit B.:
Cyanide toxicity following nitroprusside-induced hypoten-
sion. Can. Anaest. Soc. J. 24: 651 - 660, 1977.

9. Alexander R. W., Cooper B., Handin R. J.:
Characterisation of the human platelet alpha-adrenergic receptor. *J. Clin. Invest.* 61: 1136 - 1144, 1978.
10. Allen G. S., Henderson L. M., Chou S. N. French L. A.:
Cerebral arterial spasm. Part 1. In vitro contractile activity of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. *J. Neurosurg.* 40: 433 - 441, 1974.
11. Amery A., Fagard R., Fiocchi R., Lijnen P., Staessen J., Vermeylen J.:
Antihypertensive action and serotonin-induced platelet aggregation during long-term ketanserin treatment in hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6: 182 - 185, 1984.
12. Amery A., Fagard R., Fiocchi R., Lijnen P., Staessen J., Vanhees L.:
A new hypotensive drug? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 176 - S. 182, 1985.
13. Andersen G. H., Hueber P., Sterling C., Tionan E., Schroeder E. T.:
Effect of nitroglycerin on prostacyclin production in rat aorta, *Circulation* 62, suppl. III: III - 326, 1980.
14. Annest S. J., Rhodes G. R., Stratton H. H., Newell J. C., Powers S. R.:
Increased intrapulmonary shunt following infusion of nitroglycerine or nitroprusside in patients with posttraumatic respiratory distress. *Surg. Forum* 30: 22 - 24, 1979.
15. Antoni H.:
Funktion des Herzens. In: *Physiologie des Menschen*, Hrsg. R. F. Schmidt und G. Thews, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1980, pp. 391 - 433.
16. McNulty J. H., Hattenauer M. T., Röscher J., Kloster F. E., Rahimtola S. H.:
Improvement in left ventricular wall motion following nitroglycerin. *Circulation* 51: 140 - 145, 1975.
17. Apperley E., Humphrey P. P. A., Levy G. P.:
Receptors for 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in rabbit isolated ear artery and aorta. *Br. J. Pharmacol.* 58: 211 - 221, 1976.
18. Apperley E., Humphrey P. P. A., Levy G. P.:
Two types of excitatory receptor for 5-hydroxytryptamine in dog vasculature? *Br. J. Pharmacol.* 61: P. 465, 1977.

19. Apperley E., Feniuk W., Humphrey P. P. A., Levy G. P.:
Evidence for two types of excitatory receptors for 5-hydroxytryptamine in dog isolated vasculature. *Br. J. Pharmacol.* 68: 215 - 224, 1980.
20. Aptekar M., Otero y Garzon C. A., Vasquez A., Varini S., Collia L., Esteguy A., Caruso S.:
Hemodynamic effects of molsidomine vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 101: 369 - 373, 1981.
21. Arborelius J. Jr., Lilja B., Zauner C. W.:
The relative effect of hypoxia and gravity on pulmonary blood flow. *Respir.* 31: 369 - 380, 1974.
22. Ardlie N. G., Glew G., Schwartz C. J.:
Influence of catecholamines on nucleotide-induced platelet aggregation. *Nature* 212: 415 - 417, 1966.
23. Arkin D. B., Wahrenbrock E. A.:
Hypoxemia following nitroprusside administration: Effect on cardiac output and pulmonary autoregulation. In: *American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 1975*, pp. 161 - 162.
24. Armstrong P. W., Walker D. C., Burton J. R., Parker J.O.:
Vasodilator therapy in acute myocardial infarction: A comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Circulation* 52: 11118 - 1122, 1975.
25. Arneklo-Nobin B., Owman C.:
Adrenergic and serotonergic mechanism in human hand arteries and veins studied by fluorescence histochemistry and in vitro pharmacology. *Blood Vessels* 22: 1 - 12, 1985.
26. Arnold S. B., Williams R. L., Ports T. A., Baughman R.A., Benet L. Z., Parmley W. W., Chatterjee K.:
Attenuation of prazosin effect on cardiac output in chronic heart failure. *Ann. Intern. Med.* 91: 345 - 349, 1979.
27. Aronow W. S., Chesluk H. M.:
Evaluation of nitroglycerin in angina in patients on isosorbide dinitrate. *Circulation* 42: 61 - 63, 1970.
28. Aronow S. S.:
The medical treatment of angina pectoris. IV. Nitroglycerin as an antianginal drug. *Am. Heart J.* 84: 415 - 418, 1972.
29. Aronow W. S., Lurie M., Turbow M., Whittaker K., Van Camp S., Hughes D.:

- Effect of prazosin vs. placebo on chronic left ventricular heart failure. *Circulation* 59: 344 - 350, 1979.
30. Aviado D. M.:
Pulmonary response to anoxia, 5-hydroxytryptamine and histamine. *Am. J. Physiol.* 198: 1032 - 1036, 1960.
31. Awan N. A., Amsterdam E. A., Vera Z., De Maria A. N., Miller R. R., Mason D. T.:
Reduction of ischemic injury by sublingual nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 761 - 765, 1976.
32. Awan N. A., Miller R. R., De Maria A. N., Amsterdam E. A., Vera Z., Mason D. T.:
Efficacy of ambulatory systemic vasodilator therapy with oral prazosin in chronic refractory heart failure. *Circulation* 56: 346 - 354, 1977.
33. Awan N. A., Miller R. R., Miller M. P., Specht K., Vera Z., Mason D. T.:
Clinical pharmacology and therapeutic application of prazosin in acute and chronic refractory congestive heart failure. *Am. J. Med.* 65: 146 - 154, 1978.
34. Awan N. A., Miller R. R., Maxwell K. S., Mason D. T.:
Development of systemic vasodilator tolerance to prazosin with chronic use of the agent in ambulatory therapy for severe congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 41: 367 - 368, 1978.
35. Awan N. A., Evenson M. K., Needham K. E., Win A., Mason D. T.:
Efficacy of oral angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril therapy in severe chronic normotensive congestive heart failure. *Am. Heart J.* 101: 22 - 31, 1981.
36. Axtell T. S., Heesch C. M., Abboud F. M.:
Modulation of the arterial baroreflex by serotonin. *Fed. Proc.* 61: 1244, 1985.
37. Bache R. J., Ball R. M., Cobb F. R., Rembert J. C., Greenfield J. C.:
Effects of nitroglycerin on transmural myocardial blood flow in the unanesthetized dog. *J. Clin. Invest.* 55: 1219 - 1228, 1975.
38. Bagwell E. E., Hilliard C. C., Daniell H. B., Taylor P. L., Walton R. P.:
Studies on the inotropic mechanism of phentolamine. *Am.*

- J. Cardiol. 25: 83, 1970.
39. Ball SG, Zabłudowski J. R., Robertson J. I. S.:
Mechanism of antihypertensive action of ketanserin in man. Br. Med. J. 287: 1065, 1983.
 40. Ball S. G., Robertson J. I. S.:
Is there alpha-adrenergic blockade and/or serotonergic blockade during chronic ketanserin treatment? J. Cardio-
vasc. Pharmacol. 7, suppl. 7: S. 120 - S. 122, 1985.
 41. Bartlett A. L., Hassan T.:
Some actions of histamine and 5-hydroxytryptamine on iso-
lated chicken oesophagus. Br.J. Pharmac. Chemother. 32:
156 - 163, 1968.
 42. Baudouin-Legros M., Le Quan-Bui K. H., Guicheney P.,
Kamal A., Meyer P.:
Platelet serotonin in essential hypertension and in men-
tal depression. J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, suppl. 7: S.
12 - S. 14, 1985.
 43. Baumgartner H. R., Born G. V. R.:
Effects of 5-hydroxytryptamine on platelet aggregation.
Nature 218: 137 - 141, 1968.
 44. Bayley S., Valentine H., Bennett E. D.:
The haemodynamic responses to incremental doses of
intravenous nitroglycerin in left ventricular failure.
Intensiv Care Med. 10: 139 - 145, 1984.
 45. Beck O. A., Hochrein H.:
Hämodynamische Wirkungen von Nitroglycerin und Dobutamin
beim akuten Herzwandinfarkt mit rechtsventrikulärer Funk-
tionsstörung. Intensivmedizin 20: 36 - 41, 1983.
 46. Becker L. C.:
Improvement of blood flow to ischemic myocardium by ni-
troglycerin and dipyridamole in experimental infarction.
Clin. Res. 23: 172 A, 1975.
 47. Becker L. C.:
Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional left
ventricular blood flow during coronary artery occlusion.
J. Clin. Invest. 58: 1287 - 1296, 1976.
 48. Becker L.:
Conditions for vasodilator-induced coronary steal in
experimental myocardial ischemia. Circulation 57: 1103 -
1110, 1978.
 49. Bellocchi F., Ansalone G., Santarelli P., Loperfido F.,
Scabbia E., Zecchi Pl, Manzoli U.:

- Oral nifedipine in the long-term management of severe chronic heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4: 847 - 855, 1982.
50. Bennett J. P. Jr., Snyder S. H.: Serotonin and lysergic acid diethylamide binding in rat brain membranes: Relationship to postsynaptic serotonin receptors. *Mol. Pharmacol.* 12: 373 - 389, 1976.
51. Benumof J. L.: Hypoxic pulmonary vasoconstriction and infusion of sodium nitroprusside. *Anesthesiology* 50: 481 - 483, 1979.
52. Bergofsky E. H., Holtzman S.: A study of the mechanism involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia. *Circ. Res.* 20: 506 - 519, 1967.
53. Bergofsky E. H.: Mechanism underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states. *Am. J. Med.* 57: 378 - 394, 1974.
54. Berkowitz D., McKeever L., Croke R. P.: Comparative responses to dobutamine and nitroprusside in patients with low output cardiac failure. *Circulation* 56: 918 - 924, 1977.
55. Bernstein L., Friesinger G. C., Lichtlen P. R., Ross R.S.: The effect of nitroglycerin on the systemic and coronary circulation in man and dogs: Myocardial blood flow measured with xenon¹³³. *Circulation* 33: 107 - 166, 1966.
56. Besterman E., Myat G., Travadi V.: Diurnal variation of platelet stickiness compared with effects of adrenaline. *Br. Med. J.*: 597 - 600, 1967.
57. Bevan J. A., Duckles S. P., Lee T. J.-F.: Histamine potentiation of nerve- and drug-induced responses of a rabbit cerebral artery. *Circ. Res.* 36: 647 - 653, 1975.
58. Bhargava K., Raina N., Misra N., Shanker K., Vrat S.: Uptake of serotonin by human platelets and its relevance to CNS involvement in hypertension. *Life Sci.* 25: 195 - 200, 1979.
59. Bhattacharya J., Nanjo S. Staub N. C.: Micropuncture measurement of lung microvascular pressure during 5-HT infusion. *A Appl. Physiol.* 52: 634 - 637, 1982.

60. Bjoraker D. G., Knight P. R.:
Intravenous nitroglycerin administration during infrarenal aortic clamping. *Can. Anaest. Soc. J.* 31: 44 - 50, 1984.
61. Blachshear J. L., Orlandi C., Garnic J. D., Hollenberg N. K.:
Serotonin induces large artery spasm in vivo via 5-HT₂ receptors. *Circulation* 68, suppl. III: III - 197, 1983.
62. Blachshear J. L., Orlandi C., Garnic J. D., Hollenberg N. K.:
Differential large and small vessel responses to serotonin in the dog hindlimb in vivo: Role of the 5-HT₂ receptor. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7: 42 - 49, 1985.
63. Block E. R., Fisher A. B.:
Hyperoxia and lung serotonin clearance: A new observation. *Chest* 71 suppl.: 289 - 291, 1977.
64. Bödigeheimer K.:
Mitschrift eines Vortrages. Arbeitsgruppe Ketanserine, 24. Sept. 1981, Rosellen.
65. Bödigeheimer K., Mayer C., Hupka R., Dominiak P., Delius W., Grobecker H.:
Über die Wirkung von Ketanserine und Nitroglycerin auf Hämodynamik, Katecholaminkonzentration und Dopamin-Beta-Hydroxylaseaktivität im Plasma von Patienten mit Herzinsuffizienz. *Zeitschr. Kardiologie* 71: 219, 1982.
66. Böhme E., Graf H., Schultz G.:
Effects of sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxants on cyclic GMP formation in smooth muscle and platelets. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 8: 131 - 143, 1978.
67. Bolen J.L., Alderman E. L.:
Hemodynamic consequences of afterload reduction in patients with chronic aortic regurgitation. *Circulation* 53: 879 - 883, 1976.
68. Borer J. S., Redwood D. R., Levi B., Cagin N., Bianchi C., Vallin H., Epstein S. E.:
Reduction in myocardial ischemia with nitroglycerin or nitroglycerin plus phenylephrine administration during acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 293: 1008 - 1012, 1975.
69. Born G. V. R., Mills D. C. B., Roberts G. C. K.:
Potentiation of platelet aggregation by adrenaline. *J.*

- Physiol. 191: P. 43 - P 44, 1967.
70. Bouilllin D. J., Grahame-Smith D. G., Grimes R. P. J., Woods M. F.:
Resuspension of platelets: Enhanced 5-hydroxytryptamine-induced aggregation in chlorpromazin-treated patients due to changes in platelet properties. Br. J. Clin. Pharmacol. 2: 37 - 39, 1975.
71. Bousquet P., Decker N., Feldman J., Schwartz J.:
Etude des effets cardiovasculaires de l'igurapidil. J. Pharmacol. 14: 465 - 472, 1983.
72. Bove A. A., Dewey J. D.:
Effects of serotonin and histamine on proximal and distal coronary vasculature in dogs: Comparison with alpha-adrenergic stimulation. Am. J. Cardiol. 52: 1333 - 1339, 1983.
73. Boyce M. J.:
Pharmacological characterisation of cardiovascular histamine receptors in man in vivo. Klin. Wochenschr. 60: 978 - 982, 1982.
74. Bradley E. C., Weil M. H.:
Treatment of circulatory shock with adrenolytic (vasodilator) drug. J. Clin. Invest. 44: 1030, 1965.
75. Branthwaite M. A.:
Measurement of cardiac output by thermal dilution in man. J. Appl. Physiol. 24: 434 - 438, 1968.
76. Braunwald E.:
Vasodilator therapy - a physiologic approach to the treatment of heart failure. N. Eng. J. Med. 297: 31 - 333, 1977.
77. Braunwald E., Colucci W. S.:
Vasodilator therapy of heart failure. Has the promisory note been paid? N. Engl. J. Med. 310: 459 - 461, 1984.
78. Brazenor R. M., Angus J. A.:
Ergometrine contracts isolated canine coronary arteries by a serotonergic mechanism: No role for alpha-adrenoceptors. J. Pharmacol. Exp. Ther. 218: 530 - 536, 1981.
79. Brazenor R. M., Angus J. A.:
Actions of serotonin antagonists on dog coronary artery. Eur. J. Pharmacol. 81: 569 - 576, 1982.
80. Breuer J., Meschig R., Breuer H.-W. M., Arnold G.:
Effects of serotonin on the cardiopulmonary circulatory system with and without 5-HT₂-receptor blockade by ketan-

- serin. J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, suppl. 7: S. 64 - S. 66, 1985.
81. McBride P. A., Mann J. J., McEwen B., Biegon A.: Characterization of serotonin binding sites on human platelets. Life Sci. 33: 2033 - 2041, 1983.
82. O'Brien J. R.: Somme effects of adrenaline and anti-adrenaline compounds on platelets in vitro and in vivo. Nature 200: 763 - 764, 1963.
83. Bristow M. R., Binsbury R., Minobe W., Cubicciotti R. S., Sageman W. S., Lurie K., Billingham M. E., Harrison D. C., Stinson E. B.: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. N. Engl. J. Med. 307: 205 - 211, 1982.
84. Brodie T. S., Gray R., Swan H. J. C., Matloff J. M.: Effect of nitroprusside on arterial oxygenation, intrapulmonic shunts and oxygen delivery. Am. J. Cardiol. 37: 123, 1976.
85. Brody J. S., Stemmler E. J.: Differential reactivity in the pulmonary circulation. J. Clin. Invest 47: 800 - 808, 1968.
86. Van den Broeke J. J. W., Karliczek G. F., Brenken U., Schokkenbroek R., Homan von der Heide J. N.: Is prevention of hypertension after open heart surgery possible by blocking 5-HT₂-receptors with ketanserin? Acta Anaesth. Belg. 33: 115 - 120, 1982.
87. Brooks N., Cattell M., Pidgeon J., Balcon R.: Unpredictable response to nifedipine in severe heart failure. Br. Med. J. 281: 1324, 1980.
88. Brown D. R., Starek P.: Sodium nitroprusside-induced improvement in cardiac function in association with left ventricular dilation. Anesthesiology 41: 521 - 523, 1974.
89. Brukschen E. G., Haerlin R.: Hochdrucktherapie mit Ebrantil^R. Therapiewoche 30: 7850 - 7853, 1980.
90. Buccino R. A., Covell J. N., Sonnenblick E. H., Braunwald E.: Effects of serotonin on the contractile state of the myocardium. Am. J. Physiol. 213: 483 - 486, 1967.

91. Bühler F. R.:
Introduction: Alpa-adrenoceptors in cardiovascular regulation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 4, suppl.: S. 1 - S. 2, 1982.
92. Burkart F.:
Die Vasodilatatien zur Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. Therapiewoche 34: 2437 - 2448, 1984.
93. Busse R., Bassenge E.:
Kreislaufanpassung bei Herzinsuffizienz. Therapiewoche 34: 2378 - 2396, 1984.
94. Bussmann W. D., Kaltenbach M.:
I.v. infusion of nitroglycerin and oral isosorbide-dinitrate in left ventricular failure. Circulation 52, suppl. II: II - 116, 1975.
95. Bussmann W. D., Bartmann I., Berghof E., Wagner P., Kaltenbach M.:
Random studie on the effect of intravenous nitroglycerine on CK and CK-MB infarct size. Circulation 56, suppl. III: III-65, 1977.
96. Bussmann W. D., Neidl K., Kaltenbach M.:
Wirkung von Molsidomin auf Hämodynamik und Myokardischämie beim frischen Herzinfarkt. Klin. Wochenschr. 60: 77 - 85, 1982.
97. Cacace L., Thomas T.:
Treatment of hypertensive emergencies with sodium nitroprusside. Drug Intell Clin. Pharm. 4: 187 - 193, 1970.
98. McCall R. B., Humphrey S. J.:
Invilvement of serotonin in the central regulation of blood pressure: Evidence for a facilitating effect on sympathetic nerve activity. J. Pharmacol. Exp. Ther. 222: 94 - 102, 1982.
99. McCall R. B., Schuette M. R.:
Evidence for an alphas-receptor mediated central sympatho-inhibitory action of ketanserin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 228: 704 - 710, 1984.
100. Calvin J. E., Driedger A. A., Sibbald W. J.:
Phentolamine in low cardiac states: An assesment with ECG-gated cardiac scintigraphy. Crit. Care Med. 11: 769 - 774, 1983.
101. Cambridge D., Davey M. J., Massingham R.:
Prazosin, a selective antagonist of post-synaptic alpha-

- adrenoceptors. Br. J. Pharmacol. 59: P. 514 - P. 515, 1977.
102. Cantalamessa F., de Caro G., Massi M., Micossi L. G.: Ketanserin, an new selective 5-HT₂ receptor blocking agent, inhibits the antidiuretic effect of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in Wistar rats. Arch. Int. Pharmacodyn. 261: 302 - 307, 1983.
103. Capurro N. L., Kent K. M., Epstein S. E.: Effects of nitroglycerin on coronary collateral flow. Pharmacologist 17: 244 - 250, 1975.
104. Capurro N. L., Kent K. M., Epstein S. E.: Effects of intracoronary and intravenous nitroglycerin on coronary collateral function. J. Pharmacol. Exp. Ther. 199: 262 - 268, 1976.
105. Capurro N. L.: Comparison of nitroglycerin, nitroprusside, and phentolamine-induced changes in coronary collateral function in dogs. J. Clin. Invest. 60: 295 - 301, 1977.
106. DiCarlo T. J.: Nitroglycerin revisited: Chemistry, biochemistry, interactions. Drug Metab. Rev. 4: 1 - 38, 1975.
107. Carroll P. R., Ebelling P. W., Glover W. E.: The response of the human temporal and rabbit ear artery to 5-hydroxytryptamine and some of its antagonists. Aust. J. Exp. Biol. Med. 52: 813 - 823, 1974.
108. Cerchez T., Forts H. T.: Hämodynamische Effekte der Nitroglyzerin-Infusion. Klinikarzt 14: 1340 - 1345, 1985.
109. Cha S. D., Kirschbaum M., Marankao V., Paine E., Gooch A. S.: Phentolamine for primary pulmonary hypertension. Ann. Int. Med. 91: 927 - 928, 1979.
110. Chandraratna P. A. N., Langevin E., OgDell R., Rubenstein D., San Pedro S.: Use of nitroglycerin ointment in congestive heart failure. Cardiology 63: 337 - 342, 1978.
111. Chatterjee K., Parmley W. W., Swan H. J. C., Berman G., Forrester J., Marcus H. S.: Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvular apparatus. Circulation 48: 684 - 690, 1973.

112. Chatterjee K., Parmley W. W., Ganz W., Forrester J., Walinsky P., Crexells C., Swan H. J. C.:
Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 48: 1183 - 1193, 1973.
113. Chatterjee K., Swan H. J. C., Kaushick V. S., Jobin G., Magnusson P., Forrester J. S.:
Effect of vasodilator therapy for severe pump failure in acute myocardial infarction on short-term and late prognosis. *Circulation* 53: 797 - 802, 1976.
114. Chatterjee K., Parmley W. W., Massie B., Greenberg B., Werner J., Klausner S., Norman A.:
Oral hydralazine therapy for chronic refractory heart failure. *Circulation* 54: 879 - 883, 1976.
115. Chatterjee K., Parmley W. W.:
Vasodilator treatment for acute and chronic heart failure. *Br. Heart J.* 39: 706 - 720, 1977.
116. Chatterjee K., Parmley W. W.:
The role of vasodilator therapy in heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 19: 301 - 325, 1977.
117. Chiariello M., Gold H. K., Leimbach R. C., Davis M. A., Maroko P. R.:
Comparison between the effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 766 - 773, 1976.
118. Chiba S.:
Pharmacologic analysis of chronotropic and inotropic responses to 5-hydroxytryptamine in the dog heart. *Jap. J. Pharmacol.* 27: 727 - 734, 1977.
119. Chiba S., Furuhashi Y., Watanabe H.:
Chronotropic and inotropic effects of 3 kinds of alpha-adrenergic blockers on the isolated dog atria. *Jpn. Heart J.* 22: 637 - 641, 1981.
120. Cleophas T. J. M., Van Lier H. J. J., Fennis J. F. M., Vangt Laar H.:
Treatment of Raynaud's syndrome with adrenergic alpha-blockade with and without beta-blockade. *Angiology* 35: 29 - 37, 1984.
121. De Clerck F., David J. L., Janssen P. A. J.:
Inhibition of 5-hydroxytryptamine-induced and -amplified human platelet aggregation by ketanserin (R 41648), a selective 5-HT₂-receptor antagonist. *Agents Actions* 12:

- 388 - 397, 1982.
122. De Clerck F., Van Nueten J. M.:
Platelet-mediated vascular contractions: Inhibition of the serotonergic component by ketanserine. *Thromb. Res.* 27: 713 - 727, 1982.
123. De Clerck F., Jagenau A., Dom J.:
Haemorheological effects of ketanserine, a selective 5-hydroxytryptamine-2 receptor antagonist in aged, spontaneously hypertensive dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 258: 100 - 115, 1982.
124. De Clerck F. F., Herman A. G.:
5-Hydroxytryptamine and platelet aggregation. *Fed. Proc.* 42: 228 - 232, 1983.
125. De Clerck F., Xhonneux B., Leysen J., Janssen P. A. J.:
Evidence for functional 5-HT₂-receptor sites on human blood platelets. *Biochem. Pharmacol.* 33: 2807 - 2811, 1984.
126. De Clerck F., Xhonneux B., Leysen J., Janssen P. A. J.:
The involvement of 5-HT₂-receptor sites in the activation of cat platelets. *Thromb. Res.* 33: 305 - 321, 1984.
127. McClure P. D., Ingram G. I. C., Jones R. V.:
Platelet changes after adrenaline infusions with and without adrenaline blockers. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 13: 136 - 139, 1965.
128. Cocks T. M., Angus J. A.:
Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature* 305: 627 - 630, 1983.
129. Cohen M. L., Kronzon I.:
Adverse hemodynamic effects of phentolamine in primary pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* 95: 591 - 592, 1981.
130. Cohen M. L., Fuller R. W., Wiley K. S.:
Evidence for 5-HT₂ receptors mediating contraction in vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218: 421 - 425, 1981.
131. Cohen M. V., Kirk E. S.:
Differential response of large and small coronary arteries to nitroglycerin and angiotensin. Autoregulation and tachyphylaxis. *Circ. Res.* 33: 445 - 453, 1973.

132. Cohen M. V., Downey J. M., Sonnenblick E. H., Kirk E. S.:
The effects of nitroglycerin on coronary collaterals and myocardial contractility. *J. Clin. Invest.* 52: 2836 - 2847, 1973.
133. Cohen R. A., Shepherd J. T., Vanhoutte P. M.:
Inhibitory role of the endothelium in the response of isolated coronary arteries to platelets. *Science* 221: 273 - 274, 1983.
134. Cohen R. A., Shepherd J. T., Vanhoutte P. M.:
5-Hydroxytryptamine can mediate endothelium-dependent relaxation of coronary arteries. *Am. J. Physiol.* 245: H 1077 - H 1080, 1983.
135. Cohen R. A.:
Platelet-induced neurogenic coronary contractions due to accumulation of the false neurotransmitter, 5-hydroxytryptamine. *J. Clin. Invest.* 75: 286 - 292, 1985.
136. Cohn J. N.:
Vasodilator therapy for heart failure: The influence of impedance on left ventricular performance. *Circulation* 48: 5 - 8, 1973.
137. Cohn J. N.: Vasodilator therapy of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 290: 1433 - 1434, 1974.
138. Cohn J. N., Methew K. J., Franciosa J. A., Snow J. A.:
Chronic vasodilator therapy in the management of cardiogenic shock and intractable left ventricular failure. *Ann. Intern. Med.* 81: 777 - 780, 1974.
139. Cohn J. N., Franciosa J. A.:
Vasodilator therapy of cardiac failure. *N. Engl. J. Med.* 297: 27 - 31, 1977.
140. Cohn J. N., Franciosa J. A., Francis G. S., Archibald D., Tristani F., Fletcher R., Montero A., Cintron G., Clarke J., Hager D., Saunders R., Cobb F., Smith R., Loeb H., Settle H.:
Effect of shortterm infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure. *N. Engl. J. Med.* 306: 1129 - 1135, 1982.
141. Collis M. G., Vanhoutte P. M.:
Tachypylaxis to 5-hydroxytryptamine in perfused kidneys from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 3: 229 - 235, 1981.

142. Colucci W. S., Holman B. L., Wynne J., Carabelli B., Malacoff R., Grossman W., Braunwald E.:
Improved right ventricular function and reduced pulmonary vascular resistance during prazosin therapy of congestive heart failure. *Am. J. Med.* 71: 75 - 80, 1981.
143. Colucci W. S., Williams. H., Alexander P. W., Braunwald E.:
Mechanism and implications of vasodilator tolerance in the treatment of congestive heart failure. *Am. J. Med.* 71: 89 - 99, 1981.
144. Colucci W. S., Alexander R. W., Mudge G. H., Rude R. E., Holman B. L., Wynne J. Grossman W., Braunwald E.:
Acute and chronic effects of pirbuterol on left ventricular ejection fraction and clinical status in severe congestive heart failure. *Am. Heart. J.* 102: 564 - 568, 1981.
145. Colucci W. S., Fifer M. A., Lorell B. H., Wynne J.:
Calcium channel blockers in congestive heart failure: Theoretic considerations and clinical experience. *Am. J. Med.* 78, suppl. 2 B: 9 - 17, 1985.
146. Come P. C., Flaherty J. T., Baird M. G., Rouleau J. R., Weisfeldt M. L., Greene H. L., Becker L., Pitt B.:
Reversal by phenylephrine of the beneficial effects of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 293: 1003 - 1007, 1975
147. Come P. C., Pitt B.:
Nitroglycerin-induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 54: 624 - 628, 1976.
148. Comroe J. H., Lingen B. V., Stroud R. C., Roncoron A.:
Reflex and direct cardiopulmonary effects of 5-OH-tryptamine (serotonin). Their possible role in pulmonary embolism and coronary thrombosis. *Am. J. Physiol.* 173: 379 - 386, 1953.
149. Constantine J. W., Lebel W.:
Complete blockade by phenoxybenzamin of α_1 - but not α_2 -vascular receptors in dogs and the effects of propanolol. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 314: 149 - 156, 1980.
150. Cooley P. S., Cheney F. W.:
Sodium nitroprusside increases $\dot{Q}_S\dot{Q}_T$ in dogs with regional

- atelectasis. *Anesthesiology* 47: 338 - 341, 1977.
151. Cooley P. S., Cheney F. W., Hlastala M. P.:
Ventilation-perfusion and gas exchange effects of nitroprusside in dogs with normal and edematous lungs. *Anesthesiology* 50: 489 - 945, 1979.
 152. Coriat P., Daloz M., Bousseau D., Fusciardi J., Echter E., Viars P.:
Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. *Anesthesiology* 61: 193 - 196, 1984.
 153. Cottrell J. E., Turndorf H.:
Intravenous nitroglycerin. *Am. Heart J.* 96: 550 - 552, 1978.
 154. Creager M. A., Faxon D. P., Halperin J. L., Melidossian C. D., McCabe C. H., Schick E. C., Ryan T. J.:
Determinants of clinical response and survival in patients with congestive heart failure treated with captopril. *Am. Heart J.* 104: 1147 - 1154, 1982.
 155. De Cree J., Leempoels J., Geukens H., De Cock W., Verhaegen H.:
The anti-hypertensive effects of ketanserin (R 41468), a novel 5-hydroxytryptamine-blocking agent, in patients with essential hypertension. *Clin. Sci.* 61: S. 473 - S. 476, 1981.
 156. De Cree J., Verhaegen H., Symoens J.:
Acute blood-pressure-lowering effect of ketanserin. *Lancet* 1981: 1161 - 1162.
 157. De Cree J., Leempoels J., Geukens H., De Cock W., Verhaegen H.:
The antihypertensive effects of a pure and selective serotonin-receptor blocking agent (R 41468) in elderly patients. *Angiology* 32: 137 - 144, 1981.
 158. De Cree J., Leempoels J., Geukens H., De Cock W., Verhaegen H.:
Oral treatment with ketanserin in intermittent claudication. *Lancet* 1984: 775 - 779.
 159. De Cree J., Leempoels J., Demoen B., Roels V., Verhaegen H.:
Effect of ketanserin on the hyperreactivity of platelets to 5-hydroxytryptamine in patients with cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 26 - S. 28, 1985.

160. De Cree J., Leempoels J., Demoen B., Verhaegen H.:
Ketanserin and red blood cell sodium content in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S 41 - S. 43, 1985.
161. De Cree J., Leempoels J., Geukens H., Verhaegen H.:
Comparison of blood pressure ratio by Doppler velocimetry and by plethysmography during treatment with ketanserin, a 5-HT₂ receptor antagonist: A measure of improved collateral and microcirculatory flow. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 92 - S. 94, 1985.
162. Curtiss C., Cohn J. N., Vrobel T., Franciosa J. A.:
Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 58: 763 - 770, 1978.
163. Dahlstrom A., Fuxe K.:
Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of bulbospinal neurone system. *Acta Physiol. Scand.* 62, suppl. 232: 1 - 55, 1964.
164. Dairman W., Gordon R., Spector S., Sjoerdsma A., Udenfriend S.:
Effect of alpha-blockers on catecholamine biosynthesis. *Fed. Proc.* 27: 240, 1968.
165. Danahy D. T., Aronow W. S.:
Hemodynamic and antianginal effects of high doses isosorbide dinitrate after chronic use. *Circulation* 56: 205 - 212, 1977.
166. Davey M. J., Massingham R.:
Review of the biological effects of prazosin, including recent pharmacological findings. *Curr. Med. Res. Opin.* 4, suppl. 2: 47 - 53, 1977.
167. Davies D. W., Kadar D., Steward D. J., Munroe I. R.:
A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J* 22: 547 - 552, 1975.
168. Davis R., Ribner H., Keung E., Sonnenblick E. H., Lejemtel T. H.:
Treatment of congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin-converting enzyme. *N. Engl J. Med.* 301: 117 - 121, 1979.

169. Dawson J. R., Baylis J., Norell M. S., Canepa-Anson R., Kuan P., Reuben S., Poole-Wilson P. A., Sutton G. C.: Clinical studies with beta₂-adrenoceptor agonists in heart failure. *Eur. Heart J.* 3, suppl. D: 135 - 141, 1982.
170. Day M., Vane J. R.: An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 20: 150 - 170, 1963.
171. Degli Uberti E. C., Trasforini Y., Margutti A. R., Rotola C. A., Pansini R.: Effect of ketanserin, a new inhibitor of 5-HT₂-receptors, on plasma renin activity and aldosterone levels in normal subjects. *Hormone Res.* 16: 244 - 248, 1982.
172. Demoulin J. C., Bartholet M., Soumayne D., David J. L., Kulbertus H. E.: 5-HT₂-receptor blockade in the treatment of heart failure - a preliminary study. *Lancet* 1981: 1186 - 1188.
173. Doerner T. C., Brown B. G., Bolson E., Frimer M., Dogde H. T.: Vasodilatory effects of nitroglycerin and nitroprusside in coronary arteries - a comparative analysis. *Am. J. Cardiol.* 43: 416, 1979.
174. Doyle A. E., Fraser J. R. E., Marshall R. J.: Reactivity of forearm vessels to vasoconstrictor substances in hypertensive and normotensive subjects. *Clin. Sci.* 18: 441, 1959.
175. Doyle J. T., Wilson J. S., Warren J. V.: The pulmonary vascular response to short-term hypoxia in human subjects. *Circulation* 5: 263 - 270, 1952.
176. Doxey J. C., Smith C. F. C., Walker J. M.: Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 60: 91 - 96, 1977.
177. Drajer S., Cercos H., Torres H., Vasquez A., Cohn J. L., Romro N., Fuerman G., Soifer S., Nijensohn C. M.: Haemodynamic effects of oral molsidomine in pump failure complicating myocardial infarction. *Eur. J. Pharmacol.* 27: 419 - 422, 1984.
178. Drakontides A. B., Gershon M. D.: 5-hydroxytryptamine receptors in the mouse duodenum. *Br. J. Pharmac. Chemother.* 33: 480 - 492, 1968.

179. Dzau V. J., Colucci W. S., Williams G. H., Curfman G., Meggs L., Hollenberg N. K.:
Sustained effectiveness of converting-enzyme inhibition in patients with severe congestive heart failure. N. Engl. J. Med. 302: 1373 - 1379, 1980.
180. Dzau V. J., Colucci W. S., Hollenberg N. K., Williams G. H.:
The relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. Circulation 63: 645 - 651, 1981.
181. Dzurik R., Fetkovsk N., Brimichov G., Tisoň P.:
Blood pressure, 5-OH indole-acetic acid, and vanilmandelic acid excretion and blood platelet aggregation in hypertensive patients treated with ketanserin. J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, suppl. 7: S. 29 - S. 31, 1985.
182. Ebrantil. Produkt Information von Byk Gulden Pharmazeutika Konstanz, 1982.
183. Editorial: Calcium channel blocking agents. AMA council on scientific affairs. Conn. Med. 48: 399 - 402, 1984.
184. Elkayam U., Lejemtel T. H., Mathur M., Ribner H. S., Frischman W. H., Strom J., Sonnenblick E. H.:
Marked early attenuation of hemodynamic effects of oral prazosin therapy in chronic congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 44: 540 - 543, 1979.
185. Elkayam U., Weber L., McKay C. R., Rahimtoola S. H.:
Differences in hemodynamic response to vasodilation due to calcium channel antagonism with nifedipine and direct acting agonism with hydralazine in chronic refractory congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 54: 126 - 131, 1984.
186. Ellis R. J., Mangano D. T., Van Dyke D. C.:
Relationship of wedge pressure to end-diastolic volume in patients undergoing myocardial revascularisation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 78: 605 - 613, 1979.
187. Eltze M.:
Investigations on the mode of action of a new antihypertensive drug, Urapidil, in the isolated rat vas deferens. Eur. J. Pharmacol 59: 1 - 9, 1979.
188. Engel G., Göthert M., Müller-Schweinitzer E., Schlicker E., Sistonen L., Stadler P. A.:
Evidence for common pharmacological properties of (³H)5-hydroxytryptamine autoreceptors in CNS and inhibitory

- presynaptic 5-hydroxytryptamine receptors on sympathetic nerves. Naunyn-Schmiedeberg's Arch, Pharmacol. 324: 116 - 124, 1983.
189. Engler R. L., Pearlman A. S., Goldstein R. A., Kent K. M., Epstein S. E.:
Relative effects of nitroprusside and nitroglycerin on ischemia after experimental myocardial infarction. Clin. Res. 24: 216, 1976.
190. Epstein S. E., Kent K. M., Goldstein R. E., Borer J. S., Redwood D. R.:
Reduction of ischemic injury by nitroglycerin during acute myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 292: 29 - 35, 1975.
191. Epstein S. E., Goldstein R. E., Redwood D. R., Kent K. M., Smith E. R.:
The early phase of acute myocardial infarction: Pharmacologic aspects of therapy. Ann. Intern. Med. 78: 918 - 936, 1973.
192. Epstein S. E., Borer J. S., Kent K. M.:
Protection of ischemic myocardium by nitroglycerin: Experimental and clinical results. Circulation 53, suppl. 1: 191 - 198, 1976.
193. Ersparmer V.:
Pharmacology of indole alkylamines. Pharmacol. Rev. 6: 425 - 487, 1954.
194. Essex H. E., Wegria R. G. E., Herrick J. F., Mann F. C.:
The effect of certain drugs on the coronary blood flow of the trained dog. Am. Heart J. 19: 554 - 565, 1940.
195. Estefanous F. G., Tarazi R. C., Viljoen J. F., El-Tawil M. Y.:
Systemic hypertension following myocardial revascularisation. Am. Heart J. 85: 732 - 738, 1973.
196. Estefanous F. G., Tarazi R. C.:
Systemic arterial hypertension associated with cardiac surgery. Am. J. Cardiol. 46: 685 - 694, 1980.
197. Euler U. S., Liljestrand G.:
Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. Acta Physiol. Scand. 12: 301 - 314, 1946.
198. Evonuk E., Imig C. J., Greenfield W.:
Cardiac output measurement by thermal dilution of room temperature injectate. J. Appl. Physiol. 16: 271 - 275, 1961.

199. Fagard R., Fiocchi R., Lijnen P., Staessen J., Moerman E., de Schaeppdryver A., Amery A.:
Haemodynamic and humoral responses to chronic ketanserin treatment in essential hypertension. *Br. Heart J.* 51: 149 - 156, 1984.
200. Fagard R., Cattaert A., Lijnen P., Fiocchi R.:
Responses of the systemic circulation and of the renin-angiotensin-aldosterone system to ketanserin at rest and exercise in normal man. *Clin. Sci.* 66: 17 - 25, 1984.
201. Fagard R., Fiocchi R., Lijnen P., Staessen J., Amery A.:
Hemodynamic response to chronic ketanserin treatment in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 128 - S. 129, 1985.
202. Fahmy N. R.:
Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesia* 49: 17 - 20, 1978.
203. Fam W. M., McGregor M.:
Effect of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ. Res.* 15: 355 - 365, 1964.
204. Fam W. M., McGregor M.:
Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ. Res.* 22: 649 - 659, 1968.
205. Farnham D. J., Shah P. M., Logan D. C., Schreiner B. F.:
Nitroprusside ventriculogram: Impairment of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 37: 135, 1976.
206. Fassbinder W., Hauser I., Frei U., Schoeppe W.:
Urapidil: Eine neue Alternative bei der Behandlung hypertensiver Notfälle. *Therapiewoche* 31: 7762, 1981.
207. Faxon D. F., Graeger M. A., Halperin J. L., Gavras H., Coffman J. D., Ryan T. J.:
Central and peripheral hemodynamic effects of angiotensin inhibition in patients with refractory congestive heart failure. *Circulation* 61: 925 - 930, 1980.
208. Feigen G. A., Prager D. J.:
Experimental cardiac anaphylaxis. Physiologic, pharmacologic and biochemical aspects of immune reactions in the isolated heart. *Am J. Card.* 24: 474 - 491, 1969.
209. Feldman R. L., Pepine C. J., Curry R. L., Conti C. R.:
Coronary artery responses to graded dosis of nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.* 43: 91 - 96, 1979.

210. Feldman R. L., Conti C. R., Pepine C. J.:
Comparison of coronary hemodynamic effects of nitropruside and sublingual nitroglycerin in patients with anterior descending occlusion. *Am J. Cardiol.* 52: 915 - 920, 1983.
211. Feldman R. L., Joyal M., Conti C. R., Pepine C. J.:
Effect of nitroglycerin on coronary collateral flow and pressure during acute coronary occlusion. *Am J. Cardiol.* 54: 958 - 963, 1984.
212. Feniuk W., Humphrey P. P. A., Leoy G. P.:
Further evidence for two types of excitatory receptor for 5-hydroxytryptamine in dog vasculature. *Br. J. Pharmac.* 61: P. 466, 1977.
213. Feniuk W., Humphrey P. P. A., Watts A. D.:
5-Hydroxytryptamine-induced relaxation of isolated mammalian smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 96: 71 - 78, 1983.
214. Fennel W. H., Taylor A. A., Young J. B., Brandon T. A., Ginos J. Z., Goldberg L. I., Mitchell J. R.:
Hemodynamic effects in conscious dogs, normal lhuman volunteers and patients with heart failure. *Circulation* 67: 829 - 836, 1983.
215. Ferrara L. A. Fasano M. L., Rubba P., Soro S., Marotta G., Marcini M.:
Study with the competitive 5-HT₂-serotonergic antagonist ketanserin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 159 - S. 160, 1985.
216. Fiedler V. B. Scholtholt J.:
Haemodynamic effects of molsidomine. *Arzneim. Forsch.* 28: 1605 - 1612, 1978.
217. Figueras J., Forrester J. S.:
Nitroglycerin and myocardial ischemia. *Chest.* 73: 1 - 2, 1978.
218. Fishman A. P.:
Respiratory gases in the regulation of the pulmonary circulation. *Physiol. Rev.* 41: 214 - 233, 1961.
219. Fischman A. P.:
Hypoxia on the pulmonary circulation: How and where it acts. *Circ. Res.* 38: 221 - 231, 1976.
220. Fitchett D. H., Marin J. A., Oakley C. M., Goodwin J. F.:
Hydralazine in the management of left ventricular failure. *Am. J. Cardiol.* 44: 303 - 309, 1979,

221. Fitzgerald G. A., Friedman L. A., Miyamori I., OgGrady J., Lewis P. J.:
A double blind, placebo controlled evaluation of prostacyclin in man. *Life Sci.* 25: 665 - 672, 1979.
222. Fitzgerald D. J., Roy L., Robertson R. M., Fitzgerald G. A.:
The effects of organic nitrates on prostacyclin biosynthesis and platelet function in humans. *Circulation* 70: 297 - 302, 1984.
223. Flaherty J. T., Reid P. R., Kelly D. T., Taylor D. R., Weisfeldt M. L., Pitt B.:
Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 51: 132 - 138, 1975.
224. Flaherty J. T., Come P.C., Baird M. G., Rouleau J., Taylor D. R., Weisfeldt M.L., Greene H. L., Becker I. C., Pitt B.:
Effects of intravenous nitroglycerin on left ventricular function and ST segment changes in acute myocardial infarction. *Br. heart J.* 38: 612 - 621, 1976.
225. Flaherty J. T., Becker L. C., Bulkley B. H., Weiss J. L., Gerstenblith G., Kallmann C. H., Silverman K. G., Wei J. Y., Pitt B., Weisfeldt M. L.:
A randomized prospective trial of intravenous nitroglycerin in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 68: 576 - 588, 1983.
226. Flaherty J. T.:
Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside in acute myocardial infarction. *Am J. Med.* 74, suppl. 6b: 53 - 60, 1983.
227. Flynn S. B., Gristwood R. W., Owen D. A. A.:
Differentiation of the roles of histamine H_2 - and H_2 -receptors in the mediation of the effects of histamine in the isolated working heart of the guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.* 65: 127 - 137, 1979.
228. Forman R., Kirk E. S., Downey J. M., Sonnenblick E. H.:
Nitroglycerin and heterogeneity of myocardial blood flow: Reduced subendocardial flow and ventricular contractile force. *J. Clin. Invest.* 52: 905 - 911, 1973.
229. Forrester J. S., Ganz W., Diamond G., McHugh T., Chonette D. W., Swan H. J. C.:
Thermal dilution cardiac output determination with a single flow directed catheter. *Am. Heart J.* 83: 306 -

- 311, 1972.
230. Fozard J. R., Mwaluko G. M. P.:
Mechanism of the indirect sympathomimetic effect of 5-hydroxytryptamine on the isolated heart of the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* 57: 115 - 125, 1976.
231. Fozard J. R., Mobarok-Ali A. T. M.:
Receptors for 5-hydroxytryptamine in the sympathetic nerves of the rabbit heart. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 301: 223 - 235, 1978.
232. Fozard J. R., Mobarok-Ali A. T. M., Newgrosh G.:
Blockade of serotonin receptors on autonomic nerves by (-)-cocaine and some related compounds. *Eur. J. Pharmacol.* 59: 195 - 210, 1979.
233. Fozard J. R.:
Mechanism of the hypotensive effect of ketanserin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4: 829 - 838, 1982.
234. Franciosa J. A., Guiha N. H., Limas C. J., Rodiguera E., Cohn J. N.:
Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction. *Lancet* 1972: 650 - 654.
235. Franciosa J. A., Mikulic E., Cohn J. N., Jose E., Fabie A.:
Hemodynamic effects of orally administered isosorbide dinitrate in patients with congestive heart failure. *Circulation* 50: 1020 - 1024, 1974.
236. Franciosa J. A., Cohn J. N.:
Hemodynamic improvement with hydralazine in left heart failure. *Clin. Res.* 25: 217A, 1976.
237. Franciosa J. A., Pierpont G., Cohn J. N.:
Hemodynamic improvement after oral hydralazine in left ventricular failure. A comparison with nitroprusside infusion in 16 patients. *Inn. Intern. Med.* 86: 388 - 393, 1977.
238. Franciosa J. A., Notargiacomo A. V., Cohn J. N.:
Comparative hemodynamic and metabolic effects of vasodilator and inotropic agents in experimental myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 12: 294 - 302, 1978.
239. Franciosa J. A., Nordstrom L. A., Cohn J. N.:
Nitrate therapy for congestive heart failure. *JAMA* 240: 443 - 446, 1978.

240. Franciosa J. A., Blank R., Cohn J. N.:
Nitrates effect on cardiac output and left ventricular outflow resistance in chronic congestive heart failure. Am. J. Med. 64: 207 - 213, 1978.
241. Franciosa J. A., Cohn J. N.:
Sustained hemodynamic effects without tolerance during long-term isosorbide dinitrate treatment of chronic left ventricular failure. Am. J. Cardiol. 45: 648 - 654, 1980.
242. Francis G. S., Parks R., Cohn J. N.:
The effect of bromocriptine in patients with congestive heart failure. Am. Heart J. 106: 100 - 106, 1983.
243. Francis G. S., Goldsmith S. R., Levine B., Olivari M. T., Cohn J. N.:
The neurohumoral axis in congestive heart failure. Ann. Int. Med. 101: 370 - 377, 1984.
244. Franke N., Schmucker P., van Ackern K., Reichard B.:
Antihypertensive Therapie mit Urapidil während der Narkose. Therapiewoche 30: 880 - 886, 1980.
245. Franke N., Endrich B., Messmer K.:
Veränderungen der Mikrozirkulation bei Gabe von Natriumnitroprussid und Nitroglyzerin. Schweiz. Med. Wochenschr. 111: 1017 - 1020, 1981.
246. Franke N., Peter K., Laubenthal H., Schmucker P., Vogel H.:
Therapie der akuten Herzinsuffizienz nach kardiochirurgischen Eingriffen durch Nitroglyzerin und Dobutamin. Anästh. Intensivmed. 23: 227 - 231, 1982.
247. Franke N., Schmucker P., van Ackern K., Peter K., Reichart B.:
Behandlung hypertoner Krisen nach herzchirurgischen Eingriffen mit Urapidil oder Natriumnitroprussid. Anaesthesist. 32: 127 - 131, 1983.
248. Franke N.:
Veränderungen der Mikrozirkulation während kontrollierter Hypotension mittels Natriumnitroprussid und Nitroglyzerin. In: Nitroglyzerin IV, Hrsg. H. Hochrein u. C. Langescheid, PVG Pharmazeutische Verlagsgesellschaft mbH München 1984, pp. 157 - 172.
249. Fremes S. E., Weisel R. D., Mickle D. A. G., Teasdale S. J., Aylmer A. P., Christakis G. T., Madonik M. M., Ivanov J., Houle S., McLaughlin P. R., Baird R. J.:
A comparison of nitroglycerin and nitroprusside: II. The

- effects of volume loading. *Ann. Thorac. Surg.* 39: 61 - 67, 1985.
250. Frick H. M.:
Influence of 5-hydroxytryptamine on renal function in extracorporeal circulation. *Natures* 187: 609 - 610, 1960.
251. Friedberg C. K.:
Acute coronary occlusion and myocardial infarction. In: Friedberg C. K.: *Diseases of the heart*, W. B. Saunders Co., Philadelphia 1966, p. 913.
252. Friis J., Stage K., Fischerman K., Leysen J. R.:
Ketanserin treatment of patients with malignant carcinoid syndrome. *Scand. J. Gastroenterol* 18: 17, 1983.
253. Fuchs R. M., Brinks J. A., Guzman P. A., Kross D. E., Yin F. C. P.:
Regional coronary blood flow during relief of pacing-induced angina by nitroglycerin: Implications for mechanism of action. *Am. J. Cardiol.* 51: 19 - 23, 1983.
254. Fuller R. W., Yen T. T., Stamm N. B.:
Lowering of blood pressure by direct and indirect acting serotonin agonists in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 3: 497 - 508, 1981.
255. Gaddum J. H., Picarelli Z. P.:
Two kinds of tryptamine receptor. *Br. J. Pharmacol.* 12: 323 - 328, 1957.
256. McGaff C. J., Milnor W. R.:
Effects of serotonin on pulmonary blood volume in the dog. *Am. J. Physiol.* 202: 957 - 960, 1962.
257. Galvas P. E., Di Salvo J.:
Concentration and time-dependent relationship between isosorbide dinitrate-induced relaxation and formation of cyclic GMP in coronary arterial smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 224: 373 - 378, 1983.
258. Ganz W., Donoso R., Marcus H. S., Forrester J. S., Swan H. J. C.:
A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am. J. Cardiol.* 27: 392 - 396, 1971.
259. Ganz W., Swan H. J. C.:
Measurement of blood flow by thermodilution. *Am. J. Cardiol.* 29: 241 - 246, 1972.

260. Gavras H., Faxon D. P., Berhoben J., Brunner H. R., Ryan T. J.:
Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 58: 770 - 776, 1978.
261. Gessler I., Bödigheimer K., Delius W., Dominiak P., Grobecker H.:
Effect of ketanserine on haemodynamics, plasma catecholamine concentrations and serotonin uptake by platelets in volunteers and patients with congestive heart failure. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 322, suppl.: R 17, 1983.
262. Ginsburg R., Bristow M. R., Stinson E. B., Harrison D. C.:
Histamine receptors in the human heart. *Life Sci.* 26: 2245 - 2249, 1980.
263. Glazier J. B., Murray J. F.:
Sites of pulmonary vasomotor reactivity in the dog during alveolar hypoxia and serotonin and histamine infusion. *J. Clin. Invest.* 50: 2550 - 2558, 1971.
264. Gless K. H., Gram N., Helmstädter V.:
Die Wirkung von intravenös appliziertem Urapidil auf den Blutdruck bei Patienten mit krisenhaft erhöhtem Blutdruck. *Therapiewoche* 28: 6266 - 6270, 1978.
265. Göb E., Barankay A., Richter J. A.:
Control of hypertension during cardiopulmonary bypass with urapidil and phentolamine. *Arzneim. Forsch.* 31: 1479 - 1481, 1981.
266. Gobel F. L., Nordstrom L. A., Nelson R. R., Jorgensen C. R., Wang Y.:
The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* 57: 549 - 556, 1978.
267. Gold H. K., Leinbach R. C., Sandros C. A.:
Use of sublingual nitroglycerin in congestive failure following acute myocardial infarction. *Circulation* 46: 839 - 845, 1972.
268. Gold H. K., Chiariello M., Leinbach R. C., Davis M. A., Maroko P. R.:
Deleterious effects of nitroprusside on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Herz* 1: 161 - 167, 1976.

269. Goldberg L. I.:
Advances in cardiovascular pharmacology. J. Cardiovasc. Pharmacol. 6, suppl.: S. 922 - S. 927, 1984.
270. Goldsmith S. R., Francis G. S., Cowley A. W. Jr., Levine T. B., Cohn J. N.:
Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 1: 1385 - 1390, 1983.
271. Goldstein R. E., Epstein S. E.:
Medical management of patients with angina pectoris. Prog. Cardiovasc. Dis. 14: 366 - 198, 1972.
272. Goldstein R. E., Stinson E. B., Scherer J. L., Seningen R. P., Grehl T. M., Epstein S. E.:
Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease. Circulation 49: 298 - 308, 1974.
273. Goodman D. J., Rossen R. M., Holloway E. L., Alderman E. L., Harrison D. C.:
Effect of nitroprusside on left ventricular dynamics in mitral regurgitation. Circulation 50: 1025 - 1032, 1974.
274. McGoon M. D., Vanhoutte P. M.:
Serotonin is the predominant mediator of platelet-evoked contraction of canine pulmonary artery. Circulation 68, suppl. III: III-400, 1983.
275. Gorlin R., Brachfeld N., MacLood C., Bopp P.:
Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease on increased left ventricular work. Circulation 19: 705 - 718, 1959.
276. Gorlitz B. D., Frey H. H.:
Comparison of the blocking effects of antagonists of adrenaline and 5-hydroxytryptamine on their mutual receptors. J. Pharm. Pharmacol. 25: 651 - 653, 1973.
277. Göthert M., Dührsen U.:
Effects of 5-hydroxytryptamine and related compounds on the rabbit heart. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 308: 9 - 18, 1979.
278. Gould L., Zahir M., Ettinger S.:
Phentolamine and cardiovascular performance. Br. Heart J. 31: 154 - 162, 1969.
279. Gould L., Zahir M., De Martino A., Gomprecht R. F.:
Hemodynamic effects of phentolamine in chronic destructive pulmonary disease. Br. Heart J. 33: 445 - 450, 1971.

280. Gould L., De Martino A., Gomprecht R. F., Umali F., Michael A.:
Hemodynamic effects of phentolamine in cor pulmonale. J. Clin. Pharmacol. 12: 153 - 157, 1972.
281. Gould L., Reddy C. V. R., Kalanithi P., Espina L., Gomprecht R. T.:
Use of phentolamine in acute myocardial infarction. Am. Heart J. 88: 144 - 148, 1974.
282. Gould L.:
Phentolamine. Am. Heart J. 92: 397 - 402, 1976.
283. Gradin K., Pettersson A., Hedner T., Persson B.:
Antihypertensive effects of ketanserin in the spontaneously hypertensive rat: mode of action. J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, suppl. 7: S. 110 - S. 111, 1985.
284. Graham R. M., Thornell I. R., Gain J. M., Bagnoli C., Oates H. F., Stokes G. S.:
Prazosin: The first-dose phenomenon. Br. Med. J. 2: 1293 - 1294, 1976.
285. Graham R. M., Pettinger W. A.:
Drug therapy: Prazosin. N. Engl. J. Med. 300: 232 - 236, 1979.
286. Graham R. M., Pettinger W. A.:
Effects of prazosin and phentolamine on arterial pressure, heart rate, and renin activity: Evidence in the conscious rat for the functional significance of the pre-synaptic α_1 -receptor. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1: 497 - 502, 1979.
287. Grant J. A., Scrutton M. C.:
Novel α_2 -adrenoceptors primarily responsible for inducing human platelet aggregation. Nature 277: 659 - 661, 1979.
288. McGrath M. A.:
5-Hydroxytryptamine and neurotransmitter release in canine blood vessels. Inhibition by low and augmentation by high concentrations. Circ. Res. 428: 428 - 435, 1977.
289. McGrath M. A., Shepherd J. T.:
Histamine and 5-hydroxytryptamine-inhibition of transmitter release mediated by H_2 - and 5-hydroxytryptamine receptors. Fed. Proc. 37: 195 - 198, 1978.
290. Gray R., Chatterjee K., Vyden J. K., Ganz W., Forrester J. S., Swan H. J. C.:
Hemodynamic and metabolic effects of isosorbide dinitrate

- in chronic congestive heart failure. *Am. Heart J.* 90: 346 - 352, 1975.
291. Greenberg H., Dwyer E. M., Jameson A. G., Pinhernell B. H.:
Effects of nitroglycerin on the major determinants of myocardial oxygen consumption. *Am J. Cardiol.* 36: 426 - 432, 1975.
292. McGregor D. D., Smirk F. H.:
Vascular responses to 5-hydroxytryptamine in genetic and renal hypertensive rats. *Am J. Physiol.* 219: 687 - 690, 1970.
293. McGregor M.:
The nitrates and myocardial ischemia. *Circulation* 66: 689 - 692, 1982.
294. McGregor M.:
Pathogenesis of angina pectoris and role of nitrates in relief of myocardial ischemia. *Am. J. Med.* 58, suppl.: 21 - 27, 1983.
295. Grindlinger G. A., Vegas A. M., Manny J., Bush H. L., Mannick J. A., Hechtman H. B.:
Volume loading and vasodilators in abdominal aneurysmectomy. *Am. J. Surg.* 139: 480 - 486, 1980.
296. Grobecker H., Gessler I., Delius W., Dominiak P., Kees F.:
Effect of ketanserin on hemodynamics, plasma-catecholamine concentrations, and serotonin uptake by platelets in volunteers and patients with congestive heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 102 - S. 104, 1985.
297. Gruetter C. A., Barry B. K., McNamara D. B., Gruetter D. Y., Kadowitz P. J., Ignarro J.:
Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosamine. *J. Cyclic Nucleotide Res.* 5: 211 - 224, 1979.
298. Gruetter C. A., Kadowitz P. J., Ignarro J.:
Methylene blue inhibits coronary arterial relaxation and guanylate cyclase activation by nitroglycerin, sodium nitrite and amyl nitrite. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 59: 150 - 156, 1981.

299. Grund E., Müller-Buchholtz E. R., Lapp E. R., Löscher H. M., Lochner W.:
Comparative study of nitroglycerin and molsidomine. Effects of integrated systemic venous bed and the arterial pressure in dog. *Arzneim. Forsch.*: 28: 1624 - 1628, 1978.
300. Guicheney P., Baudouin Legros M., Garnier J. P., Roques P., Dreux C., Meyer P.:
Platelet serotonin and blood tryptophan in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 15 - S. 17, 1985.
301. Guha N. H., Cohn J. N., Mikulic E., Franciosa J. K., Limas C. J.:
Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside. *N. Engl. J. Med.* 291: 587 - 592, 1974.
302. Gurewich V., Cohen B. S., Thomas D. P.:
Humoral factors in massive pulmonary embolism. An experimental study. *Am. Heart J.* 76: 784 - 794, 1968.
303. Haddy F. J., Gordon P., Emanuel D. A.:
Effect of epinephrine and serotonin upon systemic small and large vessel resistance. *Circ. Res.* 5: 247 - 251, 1957.
304. Haddy F. J., Gordon P., Emanuel D. A.:
Influence of tone on responses of small and large vessels to serotonin.
305. Haft J. I., Kranz P. D., Albert F. J., Fani K.:
Intravascular platelet aggregation in the heart induced by norepinephrine: Microscopic studies. *Circulation* 46: 698 - 708, 1972.
306. Haft J. I., Toor M., Tardiv A., Fani K.:
Norepinephrine, angiotensin and intravascular platelet aggregation in the heart. *Clin. Res.* 21: 423 - 433, 1973.
307. Hales C., Slate J., Westphal D.:
Blockade of alveolar hypoxic pulmonary vasoconstriction by sodium nitroprusside and nitroglycerin. *Am. Rev. Resp. Dis.* 115: 335, 1977.
308. Hales C. A., Westphal D.:
Hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin. *Am. J. Med.* 65: 911 - 918, 1978.
309. Halmagyi D. F. J., Starzecki B., Horner G. J.:
Humoral transmission of cardiorespiratory changes in experimental lung embolism. *Circ. Res.* 14: 546 - 554, 1964.

310. Hardebo J. E., Edvinson L., Owman C., Svengaard N. A.:
Potentiation and antagonism of serotonin effects on intracranial and extracranial vessels. *Neurology* 28: 64 - 70, 1978.
311. Harshaw C. W., Grossman W., Munro A. B., McLaurin L. P.:
Reduced systemic vascular resistance as therapy for severe mitral regurgitation of valvular origin. *Ann. Inter. Med.* 83: 312 - 316, 1975.
312. Häusler G., Finch L.:
Vascular reactivity to 5-hydroxytryptamine and hypertension in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 212: 101 - 116, 1972.
313. Hedner T., Persson B., Berglund G.:
Ketanserin, a novel 5-hydroxytryptamine antagonist: Monotherapy in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 16: 121 - 125, 1983.
314. Hedner T., Persson B., Berglund G.:
A comparative and longterm evaluation of ketanserin in the treatment of essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 148 - S. 153, 1985.
315. Hedner T., Persson B.:
Antihypertensive properties of ketanserin in combination with beta-adrenergic blocking agents. *F. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 161 - S. 163, 1985.
316. Heistad D. D., Armstrong M. L., Marcus M. L., Piegors D. J., Mark A. L.:
Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesteremic and atherosclerotic monkeys. *Circ. Res.* 54: 711 - 718, 1984.
317. Helfant R. H.:
Nitroglycerin: New concepts about an old drug. *Am. J. Med.* 60: 905 - 909, 1976.
318. Henning R. J., Shubin H., Weil M. H.:
Afterload reduction with phentolamine in acute pulmonary edema. *Am. J. Med.* 63: 568 - 573, 1977.
319. Henry P. D., Yokoyama M.:
Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to ergonovine. Mediation by a serotonergic mechanism. *J. Clin. Invest.* 66: 306 - 313, 1980.
320. Henry P. D., Clark M., Lucas C., Bentley K. T.:
Ketanserin - a selective serotonergic blocking agent in vascular smooth muscle. *Am. J. Cardiol* 49: 940, 1982.

321. Higgins T. J. C., Bailey P. J., Allsopp D.:
Mechanism of stimulation of cardiac myocyte beating rate by 5-hydroxytryptamine. *Life Sci.* 28: 999 - 1005, 1981.
322. Hill A. B., Sykes M. K., Reyes A.:
Hypoxic pulmonary vasoconstrictor response in dogs during and after sodium nitroprusside infusion. *Anesthesiology* 50: 484 - 488, 1979.
323. Hill N. S., Antman E. M., Green L. H., Alpert J. S.:
Intravenous nitroglycerin. A review of pharmacology, indications, therapeutic effects and complications. *Chest.* 79: 69 - 76, 1981.
324. Hillis L. D., Davis C., Khuri S. F.:
The effect of nitroglycerin and nitroprusside on intramural carbon dioxide tension during acute experimental myocardial ischemia in dogs. *Circ. Res.* 48: 372 - 378, 1981.
325. Hirshfeld J. W. Jr., Borer J. S., Goldstein R. E., Barrett M. J., Epstein S. E.:
Reduction in severity and extent of myocardial infarction when nitroglycerin and methoxamine are administered during coronary occlusion. *Circulation* 49: 291 - 297, 1974.
326. Hoffman A., Meier M.:
Comparison of the cardiovascular effects of phentolamine, sodium nitroprusside and nitroglycerin in anesthetized cats. *Basic. Res. Cardiol.* 72: 411 - 420, 1977.
327. Hoffman B. B., De Lean A., Wood C. L., Schocken D. D., Lefkowitz P. J.:
Alpha-adrenoceptor subtypes: Quantitative assessment by ligand binding. *Life Sci.* 24: 1739 - 1746, 1979.
328. Hollander W., Michelson A. L., Wilkins R. W.:
Serotonin and antiserotonins. 1. Their circulatory, respiratory and renal effects in man. *Circulation* 16: 246 - 255, 1957.
329. Hollenberg N. K.:
Large and small vessel responses to serotonin in the peripheral circulation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 89 - S. 91, 1985.
330. Holtz J., Bassenge E., Kolin A.:
Hemodynamic and myocardial effects of long-lasting venodilation in the conscious dog: Analysis of molsidomine in comparison with nitrates. *Basic. Res. Cardiol.* 73: 469 - 481, 1978.

331. Holtz J., Bassemge E.:
Physiologische Aspekte der Vasodilator-Therapie bei Herzinsuffizienz. In: Vasodilatoren, Rotenburger Diskussionen, Symposium vom 16. - 18. Nov. 1979, Hrsg.: K.-W. Westermann, Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New York 1980, pp. 20 - 31.
332. Horwitz L. D., Gorlin R., Taylor W. J., Kemp H. G.:
Effects of nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. J. Clin. Invest. 50: 1578 - 1584, 1971.
333. Hsu C. Y., Knapp D. R., Haluska P. V.:
The effects of alpha-adrenergic agents on human platelet aggregation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 208: 366 - 370, 1979.
334. Humphrey W. R., Aiken J. W.:
Antithrombotic and hypotensive effects of the serotonin-2 receptor antagonist ketanserin in anesthetized dogs. Pharmacologist 24: 196 - 207, 1983.
335. Humphrey P. P. A., Feniuk W., Watts A. D.:
Prejunctional effects of 5-hydroxytryptamine on noradrenergic nerves in the cardiovascular system. Fed. Proc. 42: 218 - 222, 1983.
336. Hurwitz R., Campbell R. W., Gordon P., Haddy F. J.:
Interaction of serotonin with vasoconstrictor agents in the vascular bed of the denervated dog forelimb. J. Pharmacol. Exp. Ther. 133: 57 - 62, 1961.
337. Hubal W. V., Mathieson M. A., Stemp L. I., Dunham P. M., Jones A. G., Sherpo D., Hechtman H. B.:
Therapeutic benefits of 5-HT inhibition following pulmonary embolism. Ann. Surg. 197: 220 - 225, 1983.
338. Huval W. V., Lelcuk S., Sherpo D., Hechtman H. B.:
Role of serotonin in patients with acute respiratory failure. Ann. Surg. 200: 166 - 172, 1984.
339. Hyman A. L.:
The direct effects of vasoactive agents on pulmonary veins. Studies of responses to acetylcholine, serotonin, histamine and isoproterenol in intact dog. J. Pharmacol. Exp. Ther. 168: 96 - 105, 1969.
340. Ignarro J., Lipton H., Edwards J. C., Baricos W. H., Hyman A. L., Kadowitz P. J., Gruetter C. A.:
Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside, and nitric oxide: Evi-

- dence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218: 739 - 749, 1981.
341. Imhof P.:
Behandlung der Herzinsuffizienz mit Phentolamin (Regitin). *Schweiz. Med. Wochenschr.* 107: 1041 - 1043, 1977.
342. Imhof P. R., Ott B., Frankhauser P., Chu L.C., Hodler J.:
Difference in nitroglycerin dose-response in the venous and arterial beds. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18: 455 - 466, 1980.
343. Jacob J., Fillion G.:
Alpha-adrenoceptors and their role in platelet aggregation. *Acad. Sci.* 261: 1439 - 1441, 1965.
344. Jageneau A. H. M., Hörig C., Loots W., Symoens J.:
Plethysmographic registration of volume changes in a hand vein. Effects of serotonin and of a specific antagonist. *Angiology* 31: 828 - 832, 1980.
345. Janssen P.:
Paul Janssen replies. *TIPS* 4: 412, 1983.
346. Janssen P. A.:
Pharmacology of potent and selective S_2 -serotonergic antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 2 - S. 11, 1985.
347. Joiner P. D., Kadowitz P. J., Davis L. B., Hyman A. L.:
Contractile response of canine isolated pulmonary lobar arteries and veins to norepinephrine, serotonin and tyramine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 53: 830 - 838, 1975.
348. Jones R. M.:
Calcium antagonists. *Anaesthesia* 39: 747 - 749, 1984.
349. Jugdutt B., Hutchings G., Balkley B. H., Becker L.:
Reduction of infarct size by intravenous nitroglycerin infusion in conscious dogs. *Circulation* 58, suppl. 2: 98, 1978.
350. Junger H., Van Deyk K., Kopp M.:
Hämodynamik unter antihypertensiver Therapie mit Urapidil und Nitroprussid-Natrium. In: 1. Urapidil-Symposium Bad Kreuznach 20. - 21.11.1981, *Excerpta Medica* Amsterdam, Oxford, Princeton 1982, pp. 139 - 146.
351. Just H., Krebs R.:
Coronarinsuffizienz. In: *Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie*. Hrsg.: G. Fülgraff u. D. Palm, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1984, pp. 80 - 91.

352. Kadowitz P. J., Nandiweda P., Gruetter C. A., Ignarro J. I., Hyman A. L.:
Pulmonary vasodilator response to nitroprusside and nitroglycerin in the dog. *J. Clin. Invest.* 67: 893 - 902, 1981.
353. Kafka M. S., Tallman J. E., Smith C. C.:
Alphaadrenoreceptors on human platelets. *Life Sci.* 21: 1429 - 1438, 1977.
354. Kalkmann H. O., Timmermanns P. B. M. W. M., Van Zwieten P. A.:
Characterisation of the antihypertensive properties of ketanserin (R 41468) in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222: 227 - 231, 1982.
355. Kalkman H. O., Harms Y. M., Van Gelderen E. M., Patink H. D., Timmermans P. B. M. W. M., Van Zwieten P. A.:
Hypotensive activity of serotonin antagonists: Correlation with α_1 -adrenoceptor blockade. *Life Sci.* 23: 1499 - 1505, 1983.
356. Kalkman H. O., Boddeke H. W. G. M., Doods H. N., Timmermanns P. B. M. W. M., Van Zwieten P. A. A.:
Hypotensive activity of serotonin receptor agonists in rat is related to their affinity for 5-HT₂ receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 91: 155 - 156, 1983.
357. Kalkman H. O.:
The antihypertensive effect of the new serotonin antagonist ketanserin in the rat is probably due to antagonism of vascular α_1 -adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 322 suppl.: 197, 1983.
358. Kalsner S., Richards R.:
Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive to serotonin and histamine and contain large stores of these amines. *Science* 223: 1435 - 1437, 1984.
359. Kalsner S.:
Coronary artery reactivity in human vessels: Some questions and some answers. *Fed. Proc.* 44: 321 - 325, 1985.
360. Kannagi T., Hossack K. F., Kusumi F., Bruce R. A.:
Augmented mean systolic ejection rate in coronary patients treated with diltiazem. *Cardiology* 70: 102 - 109, 1983.
361. Kaplan J. A., Dungar R. W., Jones E. L.:
Nitroglycerin infusion during coronary artery surgery.

- Anesthesiology 45: 14 - 21, 1976.
362. Karsch K. R., Renstrop K. P., Blanke H., Kreuzer H.:
Haemodynamic effects of molsidomine. Eur. J. Clin. Pharmacol. 13: 241 - 245, 1978.
363. Katsuki S., Arnold W., Mittal C., Murad F.:
Stimulation of guanylat cyclase by sodium nitroprusside, nitroglycerin and nitric oxide in various tissue preparations and comparison to the effect of sodium azide and hydroxylamine. J. Cyclic Nucleotide Res. 3: 23 - 35, 1977.
364. Kaumann A.:
Yohimbine and rauwolscine inhibit 5-hydroxytryptamine-induced contraction of large coronary arteries of calf through blockade of 5-HT₂-receptors. Naunyn-Schmiedeberggs Arch. Pharmacol. 323: 149 - 154, 1983.
365. Kaumann A. J.:
A classification of heart serotonin receptors. Naunyn-Schmiedeberggs Arch. Pharmacol. 322 suppl.: R 42, 1983.
366. Kaumann A. J.:
Two cases of myocardial 5-hydroxytryptamine receptors that are neither 5-HT₁ nor 5-HT₂. J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, suppl. 7: S. 76 - S. 78, 1985.
367. Kelly D. T., Delgado C., Taylor D. R., Pitt B.:
Hemodynamic responses to phentolamine infusion in acute myocardial infarction associated with hypertension. Clin. Res. 20: 379 - 386, 1972.
368. Kelly D. T., Delgado C. E., Taylor D. R., Pitt B. P., Ross R. S.:
Use of phentolamine in acute myocardial infarction associated with hypertension and left ventricular failure. Circulation 47: 729 - 735, 1973.
369. Kent K. M., Smith E. R., Redwood D. R., Epstein S. E.:
Beneficial electrophysiologic effects of nitroglycerin during acute myocardial infarction. Am.J. Cardiol. 33: 513 - 516, 1974.
370. Kersting F.:
Vasodilatorische Therapie mit Alpha-Rezeptorenblockern: Erfahrungen mit Prazosin und Phentolamin. In: Vasodilatoren, Rotenburger Diskussionen, Symposium vom 16. - 18. Nov. 1979, Hrsg.: K.-W. Westermann, Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New York 1980, pp. 52 - 60.

371. Ketanserin: A novel serotonin S_2 -receptor blocking agent. Janssen Pharmaceutica investigational new drug brochure, 7th edition, June 1983, Beerse, Belgium.
372. Kiil F.:
Analysis of congestive heart failure in terms of ventricular function curves. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 32: 285 - 288, 1973.
373. Kirch W., Jähnchen E., Meinertz T., Trenk D.:
Ketanserin, a new selective 5-HT₂ receptor antagonist in chronic oral therapy of hypertension. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 322 suppl.: R 17, 1983.
374. Kjekshus J. K.:
Mechanism for flow distribution in normal and ischemic myocardium during increased ventricular preload in the dog. Circ. Res. 33: 489 - 499, 1973.
375. Klugmann S., Salvi A., Camerini F.:
Hemodynamic effects of nifedipine in heart failure. Br. Heart J. 43: 440 - 446, 1980.
376. Knoebel S. B., McHenry P. L., Bonner A. J., Phillips J. F.:
Myocardial blood flow in coronary artery disease: Effect of right atrial pacing and nitroglycerin. Circulation 47: 690 - 696, 1973.
377. Knüchel F.:
Urapidil in der Hochdruckbehandlung. Med. Welt 33: 97 - 104, 1982.
378. Koch Weser J.:
Vasodilator therapy of cardiac failure. New Engl. J. Med. 297: 254 - 258, 1977.
379. Kochsiek K., Haasis R., Baetzner P., Hepp A., Larbig D., Maisch B., Raff U., Schick K. D.:
Herzinsuffizienz. In: Innere Medizin I, Hrsg.: G. Schettler, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1980, pp. 12 - 24.
380. Kochukosky K. N., Chick T. W., Jenne J. W.:
The effect of nitroglycerin in gas exchange on chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Resp. Dis. 111: 177 - 183, 1975.
381. Kopmann E. A., Weygandt G. R., Bauer S., Ferguson T. B.:
Arterial hypoxemia following the administration of sublingual nitroglycerin. Am. Heart F. 96: 444 - 447, 1978.

382. Kötter V., von Leitner E. R., Wunderlich J., Schröder R.: Comparison of hemodynamic effects of phentolamine, sodium nitroprusside, and glyceryl trinitrate in acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 39: 1196 - 1204, 1977.
383. Kovick R. B., Tillisch J. H., Berens S. C., Bramowitz A. D., Shine K. I.: Vasodilator therapy for chronic left ventricular failure. *Circulation* 53: 322 - 328, 1976.
384. Kraupp O.: Pharmakodynamische Beeinflussung der Rhythmik, Dynamik und Durchblutung des Herzens. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Hrsg.: W. Forth, D. Hentschler, W. Rummel, Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich 1980, pp. 165 - 225.
385. Kreuzer H.: Hämodynamik unter Nitraten im großen Kreislauf. In: Nitrate. Wirkung auf Herz und Kreislauf. 1. Nitrat-Symposium Stockholm 1975, Hrsg.: W. Rudolph, W. Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg München, Berlin, Wien, 1976, pp. 35 - 39.
386. Kreuzer H.: Möglichkeiten und Grenzen einer Behandlung mit Vasodilatoren. In: Vasodilatoren, Rotenburger Diskussionen, Symposium vom 16. - 18. Nov. 1979, Hrsg.: K.-W. Westermann, Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New York 1980, pp. 36 - 45.
387. Kreye V. A. W.: Direct vasodilators with unknown modes of action: The nitro-compounds and hydralazine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6, suppl. 4: S. 646 - S. 654, 1984.
388. Kubisz P., Levy-Toledano S., Cronberg S., Pinkhas J., Caen J.: Effect of phentolamine, an alpha-receptor blocking agent, on epinephrine, ADP and collagen-induced platelet factor 4 release and platelet aggregation. *Rev. Europ. Etud. Clin. Biol.* 15: 429 - 432, 1970.
389. Kubisz P., Suranova J.: The effect of alpha- and beta-receptor blocking agents on collagen-induced platelet release reaction. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.* 27: 278 - 291, 1972.

390. Kuhn D. M., Wolf W. A., Lovenberg W.:
Review of the role of central serotonergic neuronal system in blood pressure regulation. *Hypertension* 2: 243 - 255, 1980.
391. Kukovetz W. R., Hobmann S., Wurm A., Poch G.:
Evidence for cyclic GMP-mediated relaxant effects of nitro-compounds in coronary smooth muscle. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 310: 129 - 138, 1979.
392. Kurita A., Ganz W., Haneda T.:
Reduction of myocardial ischemic injury by intracoronary infusion of nitroglycerin in dogs. *Clin. Res.* 23: 81 A, 1975.
393. Kurnik P. B., Tiefenbrunn A. J., Ludbrook P. A.:
The dependence of the cardiac effects of nifedipine on the responses of the peripheral vascular system. *Circulation* 69: 963 - 972, 1984.
394. Kusajima K., Ozdemir I. A., Webb W. R., Wax S. D., Parker F. B.:
Role of serotonin and serotonin antagonists on pulmonary hemodynamics and microcirculation in hemorrhagic shock. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67: 908 - 914, 1974.
395. Lambert G. A., Friedman E., Buchweitz E., Gershon S.:
Involvement of 5-hydroxytryptamine in the central control of respiration, blood pressure and heart rate in the anaesthetized rat. *Neuropharmacology* 17: 807 - 813, 1978.
396. Lameire N., Vanholder R., Matthys E.:
Pathophysiological aspects of experimental and clinical acute renal failure. *Acta Clin. Belg.* 38: 171 - 181, 1983.
397. De la Lande I. S., Trewin D., Waterson J., Canell V.:
Factors influencing supersensitivity to noradrenaline in the isolated perfused artery; comparative effects of cocaine, denervation, and serotonin. *Circ. Res.* 20/21, suppl. III: III-177 - III-181, 1967.
398. Langer S. Z.:
Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* 23: 1793 - 1800, 1974.
399. Langer S. Z., Hicks P. E.:
Alpha-adrenoreceptor subtypes in blood vessels: Physiology and pharmacology. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6 suppl.: S. 547 - S. 558, 1984.

400. Lappas D., Lell W. A., Gobel J. D., Civetta J. M., Lovenstein E.:
Indirect measurement of left atrial pressure in surgical patients - pulmonary-capillary wedge and pulmonaryartery diastolic pressures compared with left atrial pressure. *Anesthesiology* 38: 394 - 397, 1973.
401. Larimi T. K. I., Heikkinen E.:
Pulmonary degradation and cardiovascular effects of intracavally infused 5-hydroxytryptamine in man. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 1: 123 - 126, 1967.
402. De Leeuw P. W., Birkenhäger W. H.:
Chronic effects of serotonin inhibition in hypertensive patients. Hemodynamic and humoral findings. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 137 - S. 139, 1985.
403. Leier C. V., Bambach D., Thompson M. J., Cattaneo S. M., Goldberg R. J., Unverferth D. V.:
Central and regional haemodynamic effects of intravenous nitroglycerin, isosorbide dinitrate, and nitroprusside in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 48: 1115 - 1123, 1981.
404. Lemke R., Bussmann W. D.:
Orale Langzeittherapie der therapierefraktären Herzinsuffizienz mit Isosorbiddinitrat im Vergleich zu Phentolamin. In: *Vasodilatoren, Rotenburger Diskussionen, Symposium vom 16. - 18. Nov. 1979*, Hrsg.: K.-W. Westermann, Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New York 1980, pp. 66 - 76.
405. Levi R., Chenouda A. A., Trzeciakowsky J. P., Guo Z. G., Auronson Z. M., Luskind R. D., Lee L. H.:
Dysrhythmias caused by histamine release in guinea pig and human hearts. *Klin. Wochenschr.* 60: 965 - 971, 1982.
406. Levin R. I., Jaffe E. A., Weksler B. B., Tack-Goldmann K.:
Nitroglycerin stimulates synthesis of prostacyclin by cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 67: 762 - 769, 1981.
407. Levine T. B., Franciosa J. A., Cohn J. N.:
Acute and long-term response to an oral converting-enzyme inhibitor, captopril, in congestive heart failure. *Circulation* 62: 35 - 51, 1980.

408. Levine T. B., Cohn J. N.:
Determinants of acute and long-term response to converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *Am. Heart J.* 104: 1159 - 1164, 1982.
409. Levine T. B., Francis G. S., Goldsmith S. R. Simon A. B., Cohn J. N.:
Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 49: 1659 - 1666, 1982.
410. Leysen J. E., Niemegeers L. J. E., Tollenaere J. P., Laduron P. M.:
Serotonergic component of neuroleptic receptors. *Nature* 272: 168 - 171, 1978.
411. Leysen J. E., Awouters F., Kennis L., Laduron P. M., Vandenberk J., Janssen P. A. J.:
Receptor binding profile of R 41468, a novel antagonist at 5-T₂ receptors. *Life Sci.* 28: 1015 - 1022, 1981.
412. Leysen J. E., Niemegeers C. J. E., Van Nueten J. M., Laduron P. M.:
(³H)ketanserin (R 41468), a selective 3H-ligand for serotonin₂ receptor binding sites. *Mol. Pharmacol.* 21: 301 - 314, 1982.
413. Leysen J. E. Tollenaere J. P.:
Biochemical models for serotonin receptors. *Ann. Rep. Med. Chemistry* 17: 1 - 10, 1982.
414. Leysen J. E. Gommeren W., De Clerck F.:
Demonstration of S₂-receptor binding sites on cat blood platelets using (³H)ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.* 88: 125 - 130, 1983.
415. Lichtenthal P. R., Rossi E. C., Louis G., Rehnberg K., Wade L. D., Michaelis L. L., Fung H. L.:
Bleeding time and platelet aggregation following nitroglycerin. *Anesthesiology* 55: A 17, 1981.
416. Lichtenthal P. R., Rossi E. C., Louis G., Rehnberg K., Wade L. D., Michaelis L. L., Fung H. L. Patriguani P.:
Dose-related prolongation of the bleeding time by intravenous nitroglycerin. *Anesth. Analg.* 64: 30 - 33, 1983.
417. Ludbrook P. A., Tiefenbrunn A. J., Reed F. R., Sobel B. E.:
Acute hemodynamic responses to sublingual nifedipine:

- Dependence on left ventricular function. *Circulation* 65: 489 - 498, 1982.
418. da Luz P. L., Shubin H., Weil M. H.:
Effectiveness of phentolamine for the reversal of circulatory failure. *Crit. Care Med.* 1: 135, 1973.
419. da Luz P. L., Forrester J. S., Wyatt H. L., Tyberg J. V., Chagrasulis R., Parmley W. W., Swan H. J. C.:
Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium. *Circulation* 52: 400 - 407, 1975.
420. Magometchnigg D.:
Der hypertone Notfall. In: *Aktuelle Intensivmedizin: Die Hämodynamik kritisch kranker Patienten, Wiener intensivmedizinische Tage 1984*, Hrsg.: E. Deutsch, G. Kleinberger, K. Lenz, R. Ritz, H. P. Schuster, Schattauer Stuttgart, New York 1985, pp. 353 - 359.
421. Majid P. A., Sharma B., Taylor S. H.:
Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. *Lancet* 1971: 719 - 724.
422. Mann T., Cohn P. F., Holman L., Green L. H., Markis J. E., Phillips D. A.:
Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease: Results in 25 patients and comparison with nitroglycerin. *Circulation* 57: 732 - 738, 1978.
423. Marche P., Vatner S. F.:
Effects of nitroglycerin and nitroprusside on large and small coronary vessels in conscious dogs. *Circulation* 64: 1101 - 1107, 1981.
424. Marchetti G. V., Merlo L., Antognetti R. M.:
Effects of nitroglycerin on the coronary blood flow and oxygen consumption of the myocardium in anesthetized dogs. *Am. J. Cardiol.* 13: 51 - 57, 1964.
425. De Maria A. N., Vismara L. A., Auditore K., Amsterdam E. A., Zelis R., Mason D. T.:
Effects of nitroglycerin on left ventricular cavity size and cardiac performance determined by ultrasound in man. *Am. J. Med.* 57: 754 - 760, 1974.
426. Marshall I.:
Characterization and distribution of histamine H_1 - and H_2 -receptors in precapillary vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6 suppl.: S. 587 - S. 597, 1984.

427. Marwood J. F., Stokes G. S.:
Studies on the mechanism of action of the hypotensive effect of ketanserin. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 11: 125 - 132, 1984.
428. Marwood J. F., Stokes G. .:
Serotonin (5 HT) and its antagonists: Involvement in the cardiovascular system. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 11: 439 - 455, 1984.
429. Mason D. T.:
Afterload reduction and cardiac performance. Physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure. Am. J. Med. 65: 106 - 125, 1978.
430. Mason D. T.:
Ventricular afterload reduction in management of congestive heart failure - a rational new concept that has rapidly come of age by vasodilator drugs. Clin. Cardiol. 1: 55 - 64, 1978.
431. Massie B., Kramer B. L., Topic N., Henderson S. G.:
Hemodynamic and radionuclide effects of acute captopril therapy for heart failure: Changes in left and right ventricular volumes and function at rest and during exercise. Circulation 65: 1374 - 1381, 1982.
432. Massie B. M., Kramer B. L., Topic N.:
Long-term captopril therapy for chronic congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 53: 1316 - 1320, 1984.
433. Meterne P., Legrand V., Vandormael M., Collignon P., Kulbertus H. E.:
Hemodynamic effects of intravenous diltiazem with impaired left ventricular function. Am. J. Cardiol. 54: 733 - 737, 1984.
434. Mathes P., Romig D., Sack D.:
Inotrope Eigenschaften koronarwirksamer Nitrate. Herz Kreislauf 8: 198 - 203, 1976.
435. Mathes P.:
Kontraktile Eigenschaften koronarwirksamer Nitrate. In: Nitrate. Wirkungen auf Herz und Kreislauf. 1. Nitrat-Symposium Stockholm 1975. Hrsg.: W. Rudolph u. W. Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg München, Berlin, Wien 1976, pp. 27 - 30.
436. Matsumoto S., Ito T., Sada T., Takahashi M., Su K. M., Veda A., Okanabe F., Sato M., Sehine I., Ito Y.:

- Hemodynamic effects of nifedipine in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 46: 476 - 480, 1980.
437. Mehta J., Pepine C. J.:
Effect of sublingual nitroglycerin on regional flow in patients with and without coronary disease. *Circulation* 58: 803 - 807, 1978.
438. Mehta J., Iacona M., Pepine C. J., Conti C. R.:
Comparison of hemodynamic effects of oral prazosin, oral hydralazine, and intravenous nitroprusside in some patients with chronic heart failure. *Br. Heart J.* 42: 664 - 670, 1979.
439. Mehta J., Mehta P.:
Platelet function in hypertension and effect of therapy. *Am. J. Cardiol.* 47: 331 - 334, 1981.
440. Mehta J., Mehta P., Ostrowsky N.:
Effects of nitroglycerin on human vascular prostacyclin and thromboxane A_2 -generation. *J. Lab. Clin. Med.* 102: 116 - 125, 1983.
441. Meretoja O. A., Laaksonen V. O., Inborg M. V.:
Hemodynamic effects of nitroglycerin in comparison with preload and sodium nitroprusside on patients after coronary bypass surgery. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 15: 95 - 102, 1981.
442. Meschig R., Breuer J., Arnold G.:
Serotonin-induced vasoconstriction in the perfused canine femoral artery can be blocked in vivo by ketanserin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 56 - S. 59, 1985.
443. Meuleman T. R., Hill D. C., Port J. D., Stanley T. H., Pace N. L., Mohammad S. F.:
Ketanserin prevents platelet aggregation and endotoxine-induced pulmonary vasoconstriction. *Crit. Care Med.* 11: 606 - 611, 1983.
444. De Mey C., Vanhoutte P. M.:
Effect of age and spontaneous hypertension on the tachyphylaxis to 5-hydroxytryptamine and angiotensin II in the isolated rat kidney. *Hypertension* 3: 718 - 724, 1981.
445. Miach P. J., Dausse J. P., Meyer P.:
Direct biochemical demonstration of two types of alpha-adrenoceptor in rat brain. *Nature* 274: 492 - 494, 1978.
446. Michaelson S. P., Batsford W. P., Zaret B. L.:
Dissociation of effects of nitroglycerin on regional refractoriness and regional myocardial blood flow follo-

- wing acute coronary occlusion. *Cardiovasc. Res.* 13: 407 - 412, 1979.
447. van Mieghem W., de Backer G., de Wispelaere B., Billiet L., Cosemans J.:
Pentholamine infusion in cor pulmonale due to chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Cardiol.* 33: 253 - 262, 1978.
448. Millar J. A., Faccoory B. D., Laverty R.:
Mechanism of action of ketanserin. *Lancet* 1982: 1154.
449. Miller R. R., Vismara L. A., Williams D. O., Amsterdam E. A., Mason D. T.:
Pharmacological mechanisms for left ventricular unloading in clinical congestive heart failure: Differential effects of nitroprusside, phentolamine, and nitroglycerin on cardiac function and peripheral circulation. *Circ. Res.* 39: 127 - 133, 1976.
450. Miller R. R., Awan N. A., Maxwell K. S., Mason D. T.:
Sustained reduction of cardiac impedance and preload in congestive heart failure with the antihypertensive vasodilator prazosin. *N. Engl. J. Med.* 297: 303 - 307, 1977.
451. Miller R. R., Awan N. A., Amsterdam E. A., Mason D. T.:
Afterload reduction in congestive heart failure. *Adv. Cardiol.* 22: 199 - 204, 1978.
452. Mills D. C. B., Roberts G. C. K.:
Effects of adrenaline on human blood platelets. *J. Physiol.* 193: 443 - 453, 1967.
453. Miranda D. R., Stoutenbeek C.P., Zandstra D., Alexander J. P.:
The effects of serotonin-receptor blockade after cardiopulmonary bypass. A pilot study. *Acta Anaesth. Belg.* 1: 63 - 68, 1982.
454. Mitchel J. R. A., Sharp A. A.:
Platelet clumping in vitro. *Br. J. Haematol.* 10: 78 - 93, 1964.
455. Mittmann U.:
HZV-Messung durch Thermodilution. In: *Anaesthesiology and Intensivmedizin*, Hrsg.: H. Bergmann, J. B. Brückner, M. Gemperle, W. F. Henschel, O. Mayrhofer, K. Meßmer, K. Peter. Band 156: *Hämodynamisches Monitoring*, Hrsg.: F. Jesch u. K. Peter, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1983, pp. 47 - 55.

456. Moir T. W., De Bra D. W.:
Effect of left ventricular hypertension, ischemia, and vasoactive drugs on the myocardial distribution of coronary blood flow. *Circ. Res.* 21: 65 - 74, 1967.
457. Moir T. W.,
Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. *Circ. Res.* 30: 621 - 627, 1972.
458. Mookherjee S., Warner R., Keighley J., Obeid A.:
Worsening of ventilation-perfusion relationship in the face of hemodynamic improvement during nitroprusside infusion. *Am. J. Cardiol.* 39: 282, 1977.
459. Mookherjee S., Keighley J. F. H., Warner R. A., Browser M. H., Obeid A. I.:
Hemodynamic, ventilatory and blood gas changes during infusion of sodium nitroferricyanide (nitroprusside). *Chest.* 72: 273 - 278, 1977.
460. Mookherjee S., Fulethan O., Warner R. F.:
Effects of sublingual nitroglycerin on resting pulmonary gas exchange and hemodynamics in man. *Am. J. Cardiol.* 57: 106 - 110, 1978.
461. Morpurgo C., Faini D., Falcone A.:
Effects of phentolamine, dihydroergocristine and isoxsuprine on the blood pressure and heart rate in normotensive, hypotensive and hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 290: 335 - 346, 1975.
462. Most A. S., Willioams D. O., Millard R. W.:
Acute coronary occlusion in the pig. Effect of nitroglycerin on regional myocardial blood flow. *Am J. Cardiol.* 42: 947 - 953, 1978.
463. Moulds R. F. W., Inanow V., Medcalf R. L.:
The effect of platelet-derived contractile agents on human digital arteries. *Clin. Sci.* 66: 443 - 451, 1984.
464. Mukherjee A.:
Characterisation of α_2 -adrenergic receptors in human platelets by binding of a radioactive ligand (^3H)-yohimbine. *Biochem. Biophys. Acta* 676: 148 - 154, 1981.
465. Müller-Schweinitzer E., Weidmann H.:
Regional differences in the responsiveness of isolated arteries from cattle, dog and man. *Agents Actions* 7: 383 - 389, 1977.

466. Murad F., Mittal C. K., Arnold W. P., Katsuki S., Kimura H.:
Guanylat cyclase activation by azide, nitrocompounds, nitric oxide, and hydroxyl radical inhibition by hemoglobin and myoglobin. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 9: 145 - 158, 1978.
467. Murphy B. F., Whitworth J. A., Kincaid-Smith P.:
Ketanserin in the acute management of severe hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 168 - S. 171, 1985.
468. Murphy T. L., Allison R. C., Weisman I. M., McCaffree D. R., Gray B. A.:
Role of platelet serotonin in the canine pulmonary response to endotoxin. *J. Appl. Physiol.* 50: 178 - 184, 1981.
469. Muscholl E., lRahn K. H.:
Hypertone Kreislaufleiden. In: *Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie*, Hrsg.: G. Fülgraff u. D. Palm, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1984, pp. 92 - 104.
470. Myers R. W., Scherer J. L., Goldstein R. A., Goldstein R. E., Kent K. M., Epstein S. E.:
Effects of nitroglycerin and nitroglycerin-methoxamine during acute myocardial ischemia in dogs with pre-existing multivessel coronary occlusive disease. *Circulation* 51: 632 - 640, 1975.
471. Myers J. H., Meeca T. E., Webb R. C.:
Direct and sensitizing effects of serotonin agonists and antagonists on vascular smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 44 - S. 48, 1985.
472. Mylecharane E. J., Phillips C. A., Markus J. K., Shaw J.:
Evidence for a central component to the hypotensive action of ketanserin in the dog. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 114 - S. 116, 1985.
473. Nagasawa K., Vydeb J. K., Forrester J. S., Groseth-Dittrich M. F., Corday E., Swan H. J. C.:
Effect of phentolamine on cardiac performance and energetics in acute myocardial infarction. *Circ. Shock* 2: 5 - 11, 1975.
474. Nahorski S. R., Willcocks A. L.:
Interaction of beta-adrenoceptor antagonists with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes in rat cerebral cortex. *Br. J. Pharmacol.* 78: P. 107, 1983.

475. Nakamura M., Etoh Y., Hamanaka N., Kuroiwa A., Tomoiike H., Ishihara Y.:
Effects of selective coronary hypotension and nitroglycerin or Bayer 1040 on the distribution of "Rb" clearance in the canine heart. *Cardiovasc. Res.* 7: 777 - 788, 1973.
476. Nanda V., Henry P. D.:
Increased serotonergic and alphaadrenergic receptors in aortas from rabbits fed a high cholesterol diet. *Clin. Res.* 30: 209 A, 1982.
477. Nechwatal W.:
Vasodilatorische Effekte von Furosemid und Piretamid bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. In: *Vasodilatoren. Rotenburger Diskussionen, Symposium vom 16. - 18. Nov. 1979*, Hrsg.: K.-W. Westermann, Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New York 1980, pp. 116 - 125.
478. Needleman P., Johnson E. M.:
Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 184: 709 - 715, 1973.
479. Nelson D. L., Pedogo N. W., Yamamura H. I.:
Multiple 3H-5-hydroxytryptamine binding sites in rat brain. *J. Physiol.* 77: 369 - 372, 1980.
480. Nelson M. A., Coghlan J. P., Denton D. A., Mills E. H., Scoggins B. A., Spence C. D., Whitworth J. A.:
Serotonergic mechanism and blood pressure in sheep. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 117 - S. 119, 1985.
481. Nelson R. R., Gobel F. L., Jorgensen C. R., Wang K., Wang Y., Taylor H. L.:
Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation* 50: 1179 - 1189, 1974.
482. Nevelsteen A., De Clerck F., Loots W., De Gryse A.:
Restoration of post-thrombotic peripheral collateral circulation in the cat by ketanserin, a selective 5-HT-receptor antagonist. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.* 270: 268 - 279, 1984.
483. Newman K. D., Williams L. T., Bishopric N. H., Lefkowitz R. J.:
Identification of alpha-adrenergic receptors in human platelets by (³H) dihydroergocryptine binding. *J. Clin. Invest.* 61: 395 - 404, 1978.

484. Nicherson M., Gourcis J. T.:
Blockade of sympathetic vasoconstriction in the treatment of shock. *J. Trauma.* 2: 399 - 406, 1962.
485. Nicholls M. G.:
Inhibition of the renin-angiotensin system in the treatment of heart failure: Why, when, and where. *J. Cardio-vasc. Pharmacol.* 7, suppl. 4: S. 98 - S. 102, 1985.
486. Niden A. H., Burrows B., Barclay W. R.:
Effects of drugs on the pulmonary circulation and ventilation as reflected by changes in the arterial oxygen saturation. *Circ. Res.* 8: 509 - 518, 1960.
487. Nishioka A., Kubo S., Hirota Y., Kawamura K., Takatsu T.:
A study of the renin-angiotensin-aldosterone system and catecholamines in chronic congestive heart failure. *Jpn. Heart J.* 23: 527 - 544, 1982.
488. Nourok D. S., Glasscock R. J., Solomon D. H.:
Hypothyroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy. *Am. J. Med. Sci.* 248: 129, 1964.
489. Van Nueten J. M., Janssen P. A. J., van Beck J., Xhonneux R., Verbeuren P. J., Vanhoutte P. M.:
Vascular effects of ketanserin (R 41468), a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 218: 217 - 230, 1981.
490. Van Nueten J. M., Janssen P. A. J., de Ridder W., Vanhoutte P. M.:
Interaction between 5-hydroxytryptamine and other vasoconstrictor substances in the isolated femoral artery of the rabbit; effect of ketanserin (R 41468). *Eur. J. Pharmacol.* 77: 281 - 287, 1982.
491. Van Nueten J. M.:
5-Hydroxytryptamine and precapillary vessels. *Fed. Proc.* 42: 223 - 227, 1983.
492. Van Nueten J. M., Leysen J. E., De Clerck F., Vanhoutte P. M.:
Serotonergic receptor subtypes and vascular reactivity. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6 suppl.: S. 564 - S. 574, 1984.
493. Van Nueten J. M., de Ridder W., Vanhoutte P. M.:
Ketanserin and vascular contractions in response to cooling. *Eur. J. Pharmacol.* 99: 329 - 332, 1984.
494. Van Nueten J. M.:
Serotonin and the blood vessel wall. *J. Cardiovasc. Phar-*

- macol. 7, suppl. 7: S. 49 - S. 51, 1985.
495. Oei H. H. H., Hughes W. E., Schaffer S. W., Longenecker G. L., Glenn T. M.:
Platelet serotonin uptake during myocardial ischemia. *Am. Heart J.* 106, suppl. 51: 1077 - 1081, 1983.
496. Omvik P., Lund-Johansen P.:
Long-term effects on central hemodynamics and body fluid volumes of ketanserin in essential hypertension. *J. Hypertension* 1: 405 - 412, 1983.
497. Opie L. H.:
Drugs and the heart. VI. Vasodilating drugs. *Lancet* 1980: 966 - 972.
498. Orlandi C., Blachshear J. L., Hollenberg N. K.:
Increased sensitivity to serotonin (5-HT) of hindlimb arterial collateral vessels. *Circulation* 70, suppl. II: II-232, 1984.
499. Owen D. A. A., Harvey C. A., Boyce M. J.:
Effects of histamine on the circulatory system. *Klin. Wochenschr.* 60: 972 - 9707, 1982.
500. Packer M., Meller J., Medina N., Gorlin R., Herman M. V.:
Rebound hemodynamic effects after abrupt withdrawal of nitroprusside in patients with severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 301: 1193 - 1197, 1979.
501. Packer M., Meller J., Gorlin R., Herman M. V.:
Hemodynamic and clinical tachyphylaxis to prazosin mediated afterload reduction in severe chronic congestive heart failure. *Circulation* 59: 531 - 539, 1979.
502. Packer M., Meller J., Gorlin R., Herman M. V.:
Differences in hemodynamic effects of nitroprusside and prazosin in severe chronic congestive heart failure. Evidence for a direct negative inotropic effect of prazosin. *Am. J. Cardiol.* 44: 310 - 317, 1979.
503. Packer M., Meller J., Medina N., Yushak M.:
Quantitative differences in the hemodynamic effects of captopril and nitroprusside in severe chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 51: 183 - 188, 1983.
504. Page I. H., McCubbin J. W.:
The variable arterial pressure response to serotonin in laboratory animals. *Circ. Res.* 1: 354 - 362, 1953.
505. Palmer R. F., Lasseter K. C.:
Drug therapy: Sodium nitroprusside. *N. Engl. J. Med.* 292: 294 - 297, 1975.

506. Parker B. M., Steiger B. W., Friedenbergr M. J.: Serotonin-induced pulmonary venous spasm demonstrated by selective pulmonary phlebography. *Am. Heart J.* 69: 521 - 528, 1965.
507. Parker J. O., West R. O., Giorgi S.: The affect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 27: 59 - 63, 1971.
508. Parmley W. W., Chatterjee K., Charuzi Y., Swan H. J. C.: Hemodynamic effects of noninvasive systolic unloading (nitroprusside) and diastolic augmentation (external counterpulsation) in patients with acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 33: 819 - 825, 1974.
509. Parmley W. W., Chatterjee K.: Vasodilator therapy for chronic heart failure. *Cardio-vasc. Med.* 1: 17 - 23, 1976.
510. Pearlman A. S., Engler R. L., Goldstein R. A., Kent K. M., Epstein S. E.: Relative effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside during experimental acute myocardial ischemia. *Eur. J. Cardiol.* 11: 295 - 313, 1980.
511. Pedigo N. W., Yamamura H. I., Nelson D. L.: Discrimination of multiple (^3H)5-hydroxytryptamine binding sites by neuroleptic spiperone in rat brain. *J. Neurochem.* 36: 220 - 226, 1981.
512. Peroutka S. J., Snyder S. H.: Multiple serotonin receptors: Differential binding of (^3H)5-hydroxytryptamine, (^3H)lysergic acid diethylamide and (^3H)spiroperidol. *Mol. Pharmacol.* 16: 687 - 699, 1979.
513. Peroutka S. J., Lebovitz R. M., Snyder S. H.: Two distinct central serotonin receptors with different physiological functions. *Science* 212: 827 - 829, 1981.
514. Peroutka S. J., Noguchi M., Taylor D. J., Allen G. S.: Serotonin-induced contraction of canine basilar artery: Mediation by 5-HT₁ receptors. *Brain Res.* 259: 327 - 330, 1983.
515. Peroutka S. J.: Vascular serotonin receptors. Correlation with 5-HT₁ and 5-HT₂ binding sites. *Biochem. Pharmacol.* 33: 2349 - 2353, 1984.

516. Perret G., Poli S., Enrico J.:
Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure. *Lancet* 1971: 978.
517. Perret G., Gardaz J. P., Reynaert M., Grimbert F., Enrico J. F.:
Phentolamine for vasodilatory therapy in left ventricular failure complicating acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 37: 640 - 646, 1975.
518. Persson B., Hedner T., Berglund G.:
Ketanserin in essential hypertension: Effects during rest and exercise. *Eur. J. Pharmacol.* 25: 307 - 312, 1983.
519. Petterson A., Persson B., Henning M., Hedner T.:
Antihypertensive effects of chronic 5-hydroxytryptamine (5-HT₂) receptor blockade with ketanserin in the spontaneously hypertensive rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 327: 43 - 47, 1984.
520. Petterson A., Gradin K., Hedner T., Henning M., Persson B.:
Chronic serotonergic blockade with ketanserin in the spontaneously hypertensive rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 112 - S. 113, 1985.
521. Pfister B., Imhof P. R.:
Inhibition of adrenaline-induced platelet aggregation by the orally administered alphaadrenergic receptor blocker phentolamine (Regitine). *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 11: 7 - 10, 1977.
522. Pierpont G., Hole K. A., Franciosa J. A., Cohn J. N.:
Effects of vasodilators on pulmonary hemodynamics and gas exchange in left ventricular failure. *Am. Heart J.* 99: 208 - 216, 1980.
523. Pierpont G. L., Brown D. C., Franciosa J. A., Cohn J. N.:
Effect of hydralazine on renal failure in patients with congestive heart failure. *Circulation* 61: 323 - 327, 1980.
524. Pletscher A., Affolter H.:
The 5-hydroxytryptamine receptor of blood platelets. *J. Neural Transm.* 57: 233 - 242, 1983.
525. Porcelli R. J., Viau A., Demeny M., Naftchi N. E., Bergofsky E. H.:
Relation between hypoxic pulmonary vasoconstriction, its humoral mediators and alpha-beta adrenergic receptors. *Chest.* 71: 249 - 251, 1977.

526. Proquet M. F., Pourrias B., Santamaria R.:
Effects of 5-hydroxytryptamine on canine isolated coronary arteries. *Br. J. Pharmacol.* 75: 305 - 310, 1982.
527. Preface. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 1, 1985.
528. Preisbisz J. J., Sealey J. E., Laragh J. H., Cody R. J., Weksler B. B.:
Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension* 5: I 129 - I 138, 1982.
529. Prida X. E., Kubo S. H., Laragh J. H., Cody R. J.:
Evaluation of calcium-mediated vasoconstriction in chronic congestive heart failure. *Am J. ed.* 75: 795 - 800, 1983.
530. OgQuin R., Marini J. J.:
Pulmonary artery occlusion pressure: Clinical physiology, measurement, and interpretation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 128: 319 - 326, 1983.
531. Rahn K. H.:
Behandlung von Blutdruckkrisen mit Nitroprussidnatrium. *Herz Kreislauf* 8: 348 - 351, 1976.
532. Ramanathan K. B., Bodenheimer M. M., Banka V. S., Raina S., Helfant R. H.:
Contrasting effects of nitroprusside and phentolamine in experimental myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 39: 994 - 999, 1977.
533. Rapaport M. M., Green A. A., Page I. H.:
Serum vasoconstrictor (serotonin) IV. Isolation and characterisation. *J. Biol. Chem.* 176: 1243 - 1251, 1948.
534. Reid J. V. C.:
Trial of tryptophan prophylaxis in patients liable to "African" cardiomyopathy. *S. Afr. Med. J.* 44: 732 - 735, 1970.
535. Reifart N., Bussmann W. D.:
Hämodynamische Grundlagen der Herz-Kreislauf-Therapie kritisch kranker Patienten. Therapie mit Vasodilatoren. In: *Die Hämodynamik kritisch kranker Patienten, Wiener intensivmedizinische Tage 1984*, Hrsg.: E. Deutsch, G. Kleinberger, K. Lenz, R. Ritz, H. P. Schuster, Schattauer Stuttgart, New York 1985, pp. 237 - 245.
536. Reimann I. W., Fröhlich J. C.:
Mechanism of antihypertensive action of ketanserin. *Br.*

Med. J. 287: 381 - 387, 1983.

537. Reiterer W.:

Belastungshämodynamik bei Hypertonikern mit Linksherzinsuffizienz. Nachlastreduktion und venöses Pooling durch Urapidil. Therapiewoche 31: 7794 - 7795, 1981.

538. Reploge R., Levy M., de Wall R. A., Lillehei R. C.:

Catecholamine and serotonin response to cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 44: 638 - 648 1962.

539. Rickaby D. A., Dawson C. A., Maron M. B.:

Pulmonary inactivation of serotonin and site of serotonin pulmonary vasoconstriction. J. Appl. Physiol. 48: 606 - 612, 1980.

540. Rieger G. A. J., Liebau G., Kochsiek K.:

Antidiuretic hormone in congestive heart failure. Am. J. Med. 72: 49 - 52, 1982.

541. Ring T., Knudsen F., Kristensen S. D., Larsen C. E.:

Nitroglycerin prolongs the bleeding time in healthy males. Thromb. Res. 29: 553 - 559, 1983.

542. Rippe B., Allison R. C., Parker J. C., Taylor A. E.:

Effects of histamine, serotonin, and norepinephrine on circulation of dog lung. J. Appl. Physiol. 57: 223 - 232, 1984.

543. Roald O. K., Seem E.:

Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin in patients with connective tissue disorders. Br. Med. J. 289: 577 - 579, 1984.

544. Roberts A. J., Niarchos A. P., Subramanian V. A., Abel R. M., Herman S. D., Sealey J. E., Case D. B., White R. P., Johnson G. A., Laragh J. H., Gay W. A., Okinaka J.:

Systemic hypertension associated with coronary artery bypass surgery. Predisposing factors, hemodynamic characteristics, humoral profile, and treatment. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74: 846 - 859, 1977.

545. Roberts R.:

Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. Am. J. Med. 74, suppl. 6b: 45 - 52, 1983.

546. Rosoff C. B., Salzman E. W., Gurewich V., Schroeder H. K.:

Reduction of platelet serotonin and the response to pulmonary emboli. Surgery 70: 12 - 19, 1971.

547. Roth R. A., Wallace K. B.:

Disposition of biogenic amines and angiotensin I by lungs

- of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 239: H736 - H741, 1980.
548. Rouleau J. L., Warnice J. W., Burgers J. H.:
Prazosin and congestive heart failure: Short- and long-term therapy. *Am. J. Med.* 71: 147 - 152, 1981.
549. Ruskin J. N., Hutter A. M.:
Primary pulmonary hypertension treated with oral phentolamine. *Ann. Intern. Med.* 90: 772 - 774, 1979.
550. Rutihauser W., Kragenbühl H. P.:
Herz. In: *Klinische Pathophysiologie*, Hrsg.: W. Siegenthaler. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1979, pp. 548 - 612.
551. Rysánek K., Svehla C., Spánhova H., Mlejnhová M.:
Comparison of the effect of various sympaticolytics on thrombocyte aggregation. *J. Pharm. Pharmacol.* 20: 154 - 155, 1968
552. Sackner M. A., Will D. H., Du Bois A. B.:
The site of pulmonary vasomotor activity during hypoxia or serotonin administration. *J. Clin. Invest.* 45: 112 - 121, 1966.
553. Sakai K., Akima M.:
An analysis of the stimulant effects of 5-hydroxytryptamine on isolated, blood-perfused rat heart. *Eur. J. Pharmacol.* 55: 421 - 424, 1979.
554. Salerno T. A., Henderson M., Keith F. M., Charette E. J. B.:
Hypertension after coronary operation. Can it be prevented by pulsatile flow? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 81: 396 - 399, 1981.
555. Salisbury P. F., Cross C. E., Rieben P. A.:
Acute ischemia of inner layers of ventricular wall. *Am. Heart J.* 66: 650 - 656, 1963.
556. Saman S., Thandroyen F., Opie L. H.:
Serotonin and the heart: Effects of ketanserin on myocardial function, heart rate, and arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 70 - S. 75, 1985.
557. Saraste K., Turnalakhti M., Sundberg S., Gordin A.:
Comparison of oral ketanserin with pindolol in hypertensive patients. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 36: 1120 - 1126, 1984.
558. Sarnoff S. J., Braunwald E., Walch G. H., Case R. B., Stainsby W. N., Maeruz R.:

- Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. *Am. J. Physiol.* 192: 148 - 161, 1958.
559. Sarnoff S. J., Mitchell J. H., Gilmore J. P., Remensnyder S. P.:
Homeometric autoregulation in the heart. *Circ. Res.* 8: 1077 - 1091, 1960.
560. Schaub R. C., Meyers K. M., Sande R. D.:
Serotonin as a factor in the depression of collateral blood flow following experimental arterial thrombosis. *J. Lab. Clin. Med.* 90: 645 - 653, 1977.
561. Schelling J., Lasagna L.:
A study of cross-tolerance to circulatory effects of organic nitrates. *Clin. Pharmacol. Ther.* 8: 256 - 260, 1967.
562. Schmucker P., Franke N., van Ackern K., Peter K., Kreuzer E.:
Therapie des low-output-Syndroms mit Urapidil und Dobutamin. *Anaesthesist* 30: 22 - 27, 1981.
563. Schneider E., Felix W.:
The influence of ketanserin on central cardiovascular regulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 322 suppl.: R 42, 1983.
564. Schneider W., Bussmann W. D., Kaltenbach M.:
Nitrattherapie bei der koronaren Herzkrankheit. *Herz Kreislauf* 14: 573 - 584, 1982.
565. Schönhöfer P. S., Füllgraff G.:
Arteriosklerose und Durchblutungsstörungen. In: *Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie*, Hrsg.: G. Füllgraff u. D. Palm, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1984, pp. 105 - 106.
566. Scholz H.:
Herzinsuffizienz. In: *Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie*, Hrsg.: G. Füllgraff u. D. Palm, Gustav Fischer Verlag Stuttgart, New York 1984, pp. 38 - 53.
567. Schreiber R., Loeb H. S., Geunna R. M.:
Hemodynamic benefit following oral phentolamine in patients with chronic cardiac failure. *Am. J. Cardiol.* 39: 297, 1977.
568. Schrör K., Grodzinska L., Darius H.:
Stimulation of coronary vascular prostacyclin and inhibition of human platelet thromboxane A_2 after low dose

- nitroglycerin. *Thromb. Res.* 23: 59 - 67, 1981.
569. Schultz K. D., Schultz K., Schultz G.:
Sodium nitroprusside and other smooth muscle relaxantes increase cyclic GMP levels in rat ductus deferens. *Nature* 265: 750 -751, 1977.
570. Schuster P.:
Einsatz des Antihypertonikums Ebrantil bei Hochdruckkrisen. *Klinikerzt* 10: 202 - 212, 1981.
571. Scroop G. C., Walsh J. A.:
Interactions between angiotensin, noradrenaline and serotonin on the peripheral blood vessels in man. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 46: 573 -583, 1968.
572. Seibold J. R., Jageneau A. H. M.:
Treatment of Raynouds phenomenon with ketanserine, a selective antagonist of serotonin₂ (5-HT₂) receptor. *Arthritis Rheum.* 27: 139 - 146, 1984.
573. Seibold J. R.:
Serotonin and Raynouds phenomenon. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7, S. 95 - S. 98, 1985.
574. Sharma B., Goodwin J. F.:
Beneficial effect of salbutamol on cardiac function in severe congestive cardiomyopathy: Effect on systolic and diastolic function of left ventricle. *Circulation* 58: 449 - 460, 1978.
575. Sharma B., Hoback J., Francis G., Hodges M., Asinger W., Cohn J. N., Taylor C. R.:
Pirbuterol: An oral beta agonist for therapy of congestive heart failure. *Circulation* 60, suppl. II: II-229, 1979.
576. Sharpe D. N., Douglas J. E., Coxon R. J., Long B.:
Lowdose captopril in chronic heart failure: Acute haemodynamic effects and long-term treatment. *Lancet* 1980: 1154 - 1157.
577. Shaw J. W.:
Pulmonary vasodilator and vasoconstrictor actions of histamine. *J. Physiol.* 215: P 34 - P 35, 1971.
578. Shellock F.G., Riedinger M. S., Bateman T. M., Gray R. J.:
Thermodilution cardiac output determination in hypothermic postcardiac surgery patients: Room vs. ice temperature injectate. *Crit. Care Med.* 11: 668 - 670, 1983.

579. Sheperd J. T.:
Venomotor response in normal man, in clinical states and effect of therapeutic agents. In: Haemodynamic changes in anaesthesia, Vth European Congress of Anaesthesiology Paris, Sept. 4th 1978, Hrsg.: J.-P. Bourdarias, C. Conseiller, M. Degeorges, J.-M. Desmonts, P. Glaser, R. Gourgon, G.-G. Nahas, J.-C. Salamagne, P. Viars, G. Vourch. Paris 1979, Vol. 1, pp. 437 - 445.
580. Shuttleworth R. D., Ogbrien J. R.:
Intraplatelet serotonin and plasma 5-hydroxyindoles of health and disease. Blood 57: 505 - 509, 1981.
581. Sibbald W., Peters S., Lindsay R. M.:
Serotonin and pulmonary hypertension in human septic ARDS. Crit. Care Med. 8: 490 - 494, 1980.
582. Singh J. B., Hood B. B., Abelmann W. H.:
Beta adrenergic mediated inotropic and chronotropic actions of phentolamine. Am. J. Cardiol. 26: 660, 1970.
583. Sjoerdsma A.:
Serotonin. N. Engl. J. Med. 261: 181 - 188, 1959.
584. Slutsky R., Gerber K., Hooper W., Battler A., Spragg R., Curtis G., Karliner J., Moser K., Ashburn W.:
The effect of subcutaneous terbutaline on left ventricle: Evidence for an inotropic effect. Circulation 60, suppl. II: II-182, 1979.
585. Smith E. R., Redwood D. R., McCarron W. E., Epstein S. E.:
Coronary artery occlusion in the conscious dog. Effect of alterations in arterial pressure produced by nitroglycerin, hemorrhage and alpha-adrenergic agonists on the degree of myocardial ischemia. Circulation 47: 51 - 57, 1973.
586. Smith R. D.:
Calcium entry blockers: Key issues. Fed. Proc. 42: 201 - 206, 1983.
587. Sole M. J., Shum A., Van Loon G. R.:
Serotonin: Metabolism in the normal and failing heart. Circ. Res. 45: 629 - 634, 1979.
588. Somlyo A. P., Somlyo A. V.:
Vascular smooth muscle. II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels. Pharmacol. Rev. 22: 249 - 353, 1970.

589. Sonnenblick E. H., Ross J. Jr. Braunwald E.:
Oxygen consumption of the heart: Newer concept of its multifactorial determination. *Am. J. Cardiol.* 22: 328 - 336, 1986.
590. Sonnenblick E. H., Shelton C. L.:
Myocardial energetics: Basic principles and clinical implications. *N. Engl. J. Med.* 285: 668 - 675, 1971.
591. Sorkin E. M., Brogden R. N., Romankiewicz J. A.:
Intravenous glyceryl trinitrate (nitroglycerin). A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 27: 45 - 80, 1984.
592. Spiss C. K., Maze M.:
Adrenozeptoren. *Anaesthesist* 34: 1 - 10, 1985.
593. Staessen J., Fagard R., Fiocchi R., Lijnen P., Rorive G., Amery A.:
Double-blind comparison of ketanserin with propranolol in hypertensive patients: Interim report. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 140 - S. 147, 1985.
594. Starke K.:
Alpha-adrenoceptor subclassification. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 88: 199 - 236, 1981.
595. Starke K., Docherty J. R.:
Types and functions of peripheral alpha-adrenoceptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4 suppl.: S. 3 - S. 7, 1982.
596. van der Starre P. J. A., Scheijgrond H. W., Reneman R. S., Kolling J. B.:
The use of ketanserin, a 5-hydroxytryptamine receptor antagonist, for treatment of postoperative hypertension following coronary artery bypass surgery. *Anaesth. Analg.* 62: 63 - 69, 1983.
597. Stauch M.:
Hämodynamik unter Nitraten im kleinen Kreislauf. In: Nitrate. Wirkung auf Herz und Kreislauf. 1. Nitrat-Symposium Stockholm 1975, Hrsg.: W. Rudolph u. W. Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg München, Berlin, Wien 1976, pp. 75 - 79.
598. Steer M. L., Khorana J., Galgoci B.:
Quantitation and characterization of human platelet alpha adenergic receptors using (3H) phentolamine. *Mol. Pharmacol.* 16: 719 - 728, 1979.
599. Stepanek J.:
Pharmakologische Aspekte der vasodilatorischen Therapie

- der Herzinsuffizienz. In: Vasodilatoren, Rotenburger Diskussionen, Symposium vom 16. - 18. Nov. 1979, Hrsg.: K.-W. Westermann, Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New York 1980, pp. 11 - 18.
600. Stern M. A., Gohlke H. K., Loeb H. S., Croke R. P., Gunnar R. M.:
Hemodynamic effects of intravenous phentolamine in low output cardiac failure. *Circulation* 58: 157 - 163, 1978.
601. Stinson E. B., Holloway E. C., Derby G. C., Copeland J. G., Oyer P. E., Beuhler D. L., Griep R. B.:
Control of myocardial performance early after open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 523 - 529, 1977.
602. Stokes G. S., Oates H. F.:
Prazosin: New alpha-adrenergic blocking agent in treatment of hypertension. *Cardiovasc. Med.* 3: 41 - 57, 1978.
603. Strandén E., Ruud O. K., Krohg K.:
Treatment of Raynauds phenomenon with the 5-HT₂-receptor antagonist ketanserin. *Br. Med. J.* 285: 1069 - 1071, 1982.
604. Strauer B. E., Westberg C., Tauchert M.:
Untersuchungen über inotrope Nitroglyzerinwirkungen am isolierten Ventrikelmyokard. *Pflügers Arch.* 324: 124 - 133, 1971.
605. Strauer B. E.:
Der Mechanismus der Nitroglyzerinwirkung vom Aspekt der Myokardkontraktilität. Tierexperimentelle Studien sowie Untersuchungen am isolierten menschlichen Ventrikelmyokard. *Z. Kardiol.* 62: 97 - 113, 1973.
606. Strauer B. E.:
Inotrope Wirkungen von Nitraten am isolierten Ventrikelmyokard. In: Nitrate. Wirkungen auf Herz und Kreislauf. 1. Nitrat-Symposium Stockholm 1975, Hrsg.: W. Rudolph u. W. Siegenthaler, Urban & Schwarzenberg München, Berlin, Wien 1976, pp. 21 - 26.
607. Strauer B. E., Scherpe A.:
Ventricular function and coronary hemodynamics after intravenous nitroglycerin in coronary artery disease. *Am. Heart J.* 95: 210 - 219, 1978.
608. Struyker-Boudier H. A. J., van Essen H.:
Hemodynamic actions of ketanserin and the alpha-adrenoceptor blockers prazosin and phentolamine in the cons-

- cious SHR. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 322 Suppl.: R 42, 1983.
609. Stumpe K. O., Overlack A., Kollock R.:
ACE-Hemmung: Ein pathophysiologisch begründetes Konzept zur Therapie der Hypertonie und der Herzinsuffizienz. Dtsch. Med. Wochenschr. 109: 1295 - 1299, 1984.
610. Swan H. J. C., Ganz W., Forrester J., Marcus H., Diamond G., Chonette D.:
Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. N. Engl. J. Med. 283: 447 - 451, 1970.
611. Tadei A., Geslin P., Delhumeau A.:
La phentolamine dans le traitement des insuffisances ventriculaires gauches aigues. Arch. Mal. Coeur 68: 877 - 885, 1975.
612. Tarazi R. C.:
Sympathomimetic agents in the treatment of shock. Ann. Intern. Med. 81: 364 - 371, 1974.
613. Tarazi R. C., Fouad F.M., Leimo J. K., Bravo E. L.:
Renin, aldosterone and cardiac decompensation: Studies with an oral converting enzyme inhibitor in heart failure. Am J. Cardiol. 44: 1013 - 1018, 1979.
614. Tarnow J.:
Swan-Ganz catheterization - application, interpretation and complications. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 30: 130 - 136, 1982.
615. Tarnow J.:
Anaesthesie und Kardiologie in der Herzchirurgie. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1983.
616. Taylor S. H., MacKenzie G. J., George M., Donald K. W.:
Effects of adrenergic blockade on the pulmonary circulation in man. Br. Heart J. 27: 627 - 639, 1965.
617. Taylor S. H., Sutherland G. R., MacKenzie G. J., Staunton H. P., Donald K. W.:
The circulatory effects of intravenous phentolamine in man. Circulation 31: 741 - 754, 1985.
618. Taylor S. H., Sutherland G. R., MacKenzie G. J., Staunton H. P., Donald K. W.:
The circulatory effects of phentolamine in man with particular respect to changes in forearm blood flow. Clin. Sci. 28: 265 - 279, 1965.
619. Taylor W. R., Forrester J. S., Magnusson P., Tankano T.,

- Chatterjee K., Swab H. J. C.:
Hemodynamic effects of nitroglycerin ointment in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 38: 469 - 473, 1976.
620. Thadani U., Manyari D., Parker J. O., Fung. H. L.:
Tolerance to the circulatory effects of oral isosorbide dinitrate: Rate of development and cross-tolerance to glyceryl trinitrate. *Circulation* 61: 526 - 535, 1980.
621. Thomas D., Stein M., Tanabe G., Rege V., Wessler S.:
Mechanism of bronchoconstriction produced by thromboemboli in dogs. *Am. J. Physiol.* 206: 1207 - 1212, 1964.
622. Thomas D. P.:
Effect of catecholamines on platelet aggregation caused by thrombin. *Nature* 215: 298 - 299, 1967.
623. Thomas D. P.:
The role of platelet catecholamines in the aggregation of platelets by collagen and thrombin. *Exp. Biol. Med.* 3: 129 - 134, 1968.
624. Thomas J. A., Marks B. H.:
Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 41: 233 - 243, 1978.
625. Topic N., Kramer B., Massie B.:
Acute and long-term effects of captopril on exercise cardiac performance and exercise capacity in congestive heart failure. *Am. Heart J.* 104: 1172 - 1179, 1982.
626. Trendelenburg U.:
The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 130: 450 - 460, 1960.
627. Trevethick M. A., Feniuk W., Humphrey P. P. A.:
5-Hydroxytryptamine-induced relaxation of neonatal porcine vena cava in vitro. *Life Sci.* 35: 477 - 486, 1984.
628. Trzeciakowsky J. P., Levi R.:
Cardiac histamine: A mediator in search of a function. *TIPS* 2: 14 - 17, 1981.
629. Tucker A. Hoffman E. A., Weir E. K.:
Histamine receptor antagonism does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Chest.* 71 suppl.: 261 - 262, 1977.
630. Turini G. A., Brunner H. R., Gribic M., Waeber B., Gavras H.:
Improvement of chronic congestive heart failure by oral capropril. *Lancet* 1979: 1213 - 1215.

631. Utsunomiya T., Krausz M. M., Sherpo D., Hechtman H. B.:
Induction of myocardial damage with nitroprusside. *J. Surg. Res.* 31: 195 - 200, 1981.
632. Vanhoutte P. M.:
Does 5-hydroxytryptamine play a role in hypertension? *TIPS* 3: 370 - 373, 1982.
633. Vanhoutte P. M., Cohen R. A.:
The elusive role of serotonin in vascular function and disease. *Biochem. Pharmacol.* 32: 3671 - 3674, 1983.
634. Vanhoutte P. M.:
Introductory remarks: Why 5-hydroxytryptamine? *Fed. Proc.* 42: 211 - 212, 1983.
635. Vanhoutte P. M.:
5-Hydroxytryptamine and vascular disease. *Fed. Proc.* 42: 223 - 227, 1983.
636. Vanhoutte P. M., Van Nueten J. M., Symoens J., Janssen P. A. J.:
Antihypertensive properties of ketanserin (R 41468). *Fed. Proc.* 42: 182 - 185, 1983.
637. Vanhoutte P. M., Cohen R. A., Van Nueten J. M.:
Serotonin and arterial vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 6 suppl.: S. 421 - S. 428, 1984.
638. Vanhoutte P. M.:
Can peripheral serotonergic blockade explain the hypotensive effect of ketanserin? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 105 - S. 109, 1985.
639. Vanhoutte P. M., Miller V. M.:
Heterogeneity of endothelium-dependent responses in mammalian blood vessels. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 3: S. 12 - S. 23, 1985.
640. Veltzer J. L., Dato J. O., Jacoby J.:
Depressed arterial oxygenation during sodium nitroprusside administration for intraoperative hypertension. *Anaesth. Analg.* 55: 880 - 881, 1976.
641. Verheyen A., Vlamincx E., Lauwers F., Van Den Broeck J., Wouters L.:
Serotonin-induced blood flow changes in the rat hindlegs after unilateral ligation of the femoral artery. Inhibition by the S_2 -receptor antagonist ketanserin. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 270: 280 - 289, 1984.
642. Vesey C. J., Cole P. V., Simpson P. F.:
Cyanide and thiocyanide concentrations following sodium

- nitroprusside infusion in man. *Br. J. Anaesth.* 48: 651 - 660, 1976.
643. Vrobel T. R., Cohn J. N.: Comparative effects of nitroprusside and converting enzyme inhibitor in severe heart failure. *Circulation* 58: 178, 1978.
644. Vrobel T. R., Cohn J. N.: Comparative hemodynamic effects of converting enzyme inhibitor and sodium nitroprusside in severe heart failure. *Am. J. Cardiol.* 45: 331 - 336, 1980.
645. Waal-Manning H. J., Brown S. A., Spears G. F., Simpson F. O.: Clinical studies with ketanserin in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 154 - S. 158, 1985.
646. Waldo R.: Prazosin relieves Raynauds vasospasm. *JAMA* 241: 1039, 1979.
647. Walinsky P., Chatterjee K., Forrester J., Parmley W., Swan H. J. C.: Enhanced left ventricular performance with phentolamine in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 33: 37 - 41, 1974.
648. Walker R. T., Matrai A., Bogar L., Dormandy J. A.: Serotonin and the flow properties of blood. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 35 - S. 37, 1985.
649. Wallis D.: Neuronal 5-hydroxytryptamine receptors outside the central neural system. *Life Sci.* 29: 2345 - 2355, 1981.
650. Walsh W., Greenberg B.: Late results of oral hydralazine in patients with refractory heart failure. *Circulation* 60, supp. II: II-130, 1979.
651. Walsh R. W., Porter C. B., Starling M. R., O'Rourke R.: Beneficial hemodynamic effects of intravenous and oral diltiazem in severe chronic congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3: 1044 - 1050, 1984.
652. Wang R. Y. C., Chow J. S. F., Chan K. H.: Acute hemodynamic and myocardial metabolic effects of intravenous urapidil in severe heart failure. *Eur. Heart J.* 5: 745 - 751, 1984.
653. Van de Water A., Wouters L., Xhonneux R., Reneman R. S.: The cardiac and hemodynamic effects of R 41468 in closed-

- chest anaesthetized dogs with fixed heart rate. Preclinical research report on R 41468 Nr. 12, 1979.
654. Van de Water A., Wouters L., Xhonneux R., Reneman R. S.: The cardiac and hemodynamic effects of R 41468 during infusion of serotonin in closed-chest anaesthetized dogs. Preclinical research report on R 41468 No. 27, 1981.
 655. Wenting G. J., Man ingt Veld A. J., Woittiez A. J., Boomsma F., Schalehamp M. A. D. H.: Treatment of hypertension with ketanserin, a new selective 5-HT₂-receptor antagonist. Br. Med. J. 284: 537 - 539, 1982.
 656. Wenting G. J., Woittiez A. J. J., Man ingt Veld A. J., Schalehamp M. A. D. H.: 5-HT, alpha-adrenoceptors and blood pressure. Effects of ketanserin in essential hypertension and autonomic insufficiency. Hypertension 6: 100 - 109, 1984.
 657. Westermann K. W.: Vorwort. In: Vasodilatoren, Rotenburger Diskussionen, Symposium vom 16. - 18. Nov. 1979, Hrsg.: K.-W. Westermann, Verlag Gerhard Witzstrock Baden-Baden, Köln, New York 1980., pp. 9 - 10.
 658. Weygandt G. R., Kopman E. A., Bauer S., Ludbrook P. A.: The cause of hypoxemia induced by nitroglycerin. Am J. Cardiol. 43: 427, 1979.
 659. Wildsmith J. A. W., Drummond G. B., Macrae W. R.: Blood gas changes during induced hypotension with nitroprusside. Br. J. Anaesth. 47: 1205 - 1211, 1975.
 660. Williams D. O., Amsterdam E. A., Mason D. T.: Hemodynamic effects of nitroglycerin in acute myocardial infarction. Decrease in ventricular preload at the expense of cardiac output. Circulation 51: 421 - 427, 1975.
 661. Williams D. O., Hillard G. K., Cantor S. A., Miller R., Mason D. T.: Comparative effects of ventricular unloading by systemic vasodilator agents in therapy of cardiac failure: nitroprusside vs. phentolamine. Am. J. Cardiol. 35: 175, 1975.
 662. Williams G. D., Bumgardner J. R., Cambbell G. S.: Absence of reflex pulmonary hypertension and systemic hypotension following blood clot pulmonary embolism. Surgery 70: 904 - 911, 1971.
 663. Williams R. H., Bradley P. B.: Is ketanserin a D receptor antagonist? Lancet 1983: 703.

664. Wilmshurst P. T., Walker J. M., Fry C. H., Mounsey J. P., Twort C. H. C., Williams P. T. Davies M. J., Webb-Peploe M. M.:
Inotropic and vasodilator effects of amrinone on isolated human tissue. *Cardiovasc. Res.* 18: 302 - 309, 1984.
665. Wilton P. B.: McCalden T. A.:
The interaction between noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the isolated perfused rat hindlimb. *Eur. J. Pharmacol.* 46: 213 - 219, 1977.
666. Winbury M. M., Howe B. B., Hefner M. A.:
Effect of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels: An hypothesis for the mechanism of action of nitrates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 168: 70 - 95, 1969.
667. Winbury M. M.:
Redistribution of left ventricular blood flow produced by nitroglycerin. *Circ. Res.* 28, suppl. I: I-140 - I-147, 1971.
668. Winbury M. M., Howe B. B., Weis H. R.:
Effect of nitroglycerin and dipyridamole on epicardial and endocardial oxygen tension: Further evidence for redistribution of myocardial blood flow. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 176: 184 - 199, 1971.
669. Wing L. M. H., Chalmers J. P., West M. J., Bune A. J., Ayres B., Graham J. R.:
The effect of ketanserin on blood pressure and biochemical parameters in treated patients with essential hypertension. *Clin. Exper. Hyper.* 6: 1107 - 1117, 1984.
670. Wing L. M. H., Chalmers J. P., West M. J., Bune A. J. C., Ayres B., Graham J. R.:
Effect of ketanserin on blood pressure and biochemical parameters in patients with essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 164 - S. 167, 1985.
671. Woittiez A. J. J., Wenting G. J., Man Ingt Veld A. J., Boomsma F., Schalekamp M. A. D. H.:
Ketanserin: A possible tool for studying the role of serotonin in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 130 - S. 136, 1985.
672. Wolf W. A., Kuhn D. M., Lovenberg W.:
Blood pressure responses to local application for serotonergic agents in the nucleus tractus solitarii. *Eur. J.*

- Pharmacol 69: 291 - 299, 1981.
673. Wood C. L., Arnett C. D., Clark W. R., Tsai B. S., Lefkowitz R. J.:
Subclassification of alpha-adrenergic receptors by direct binding studies. *Biochem. Pharmacol.* 28: 1277 - 1282, 1979.
674. Yamazaki H., Kobayashi I., Tadahiro S., Shimamoto T.:
Enhancement of ADP-induced platelet aggregation by adrenaline in vivo and its prevention. *Thrombos Diathes Haemorrh.* 29: 490 - 498, 1973.
675. Yokoyama M., Henry P. D.:
Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine partially mediated by a serotonergic mechanism. *Circulation* 60, suppl. II: II-100, 1979.
676. Yokoyama M., Akita H., Mizutani T., Fukuzaki H., Watanabe Y.:
Hyperreactivity of coronary arterial smooth muscles in response to ergonovine from rabbits with hereditary hyperlipidemia. *Circ. Res.* 53: 63 - 71, 1983.
677. Yoshida Y.:
Studies on the pathologic physiology of pulmonary hypertension in mitral valvular disease. *Jpn. Circ. J.* 33: 359 - 371, 1969.
678. Yui Y., Nakajima H., Kawai C., Murakami T.:
Prostacyclin therapy in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 50: 320 - 324, 1982.
679. Zabłudowski J. R., Hall S. G., Robertson J. J. S.:
Ketanserin and α_1 -adrenergic antagonism in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 7, suppl. 7: S. 123 - S. 125, 1985.
680. Zahavi J., Jones N. A. G., Leyton J., Dubiel M., Kakkar V. V.:
Enhanced in vivo platelet "release reaction" in old healthy individuals. *Thromb. Res.* 17: 329 - 336, 1980.
681. Zahir M., Gould L.:
Beta-adrenergic stimulation by phentolamine. *Circulation* 37, suppl. VI: VI-211, 1968.
682. Zahir M., Gould L.:
Phentolamine and beta-adrenergic receptors. *J. Clin. Pharmacol.* 11: 197 - 203, 1971.

683. Zannad F., Voisin P., Pointel J. P., Schmitt C., Freitag P., Stoltz J. F.:
Effects of ketanserin on platelet function and red cell filterability in hypertension and peripheral vascular disease. J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, suppl. 7. S. 32 - S. 34, 1985.
684. Zelis R.:
Mechanism of vasodilation. Am. J. Med. 58 suppl.: 3 - 12, 1983.
685. Van Zwieten P. A., Timmermans P. B. M. W. M.:
Pharmacological basis of the antihypertensive action of calcium entry blockers. J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, suppl. 4: S. 11 - S. 17, 1985.

8. Lebenslauf:

Lebenslauf von Herrn Thomas Eckart,
wohnhaft in:
Gartenstraße 8 a in 8050 Freising:

08.06.1960:	als Sohn des Versicherungsangestellten Rudolf Eckart und seiner Frau Helga, geb. Köhler, in Freising geboren.
1966 bis 1970:	Besuch der Volksschule St. Lamtpert und der Knabenschule St. Georg in Freising.
Sept. 1970:	Übertritt auf das Camerloher-Gymnasium in Freising.
27.06.1979:	Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife am Camerloher-Gymnasium in Freising.
Nov. 1979:	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München.
05.11.1985:	Bestehen der Ärztlichen Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München.
13.11.1985:	Approbation zum Arzt.
02.12.1985:	Einberufung als Stabsarzt zum Grundwehrdienst in der Deutschen Bundeswehr.
Ab 01.03.1987:	tätig am Institut für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

